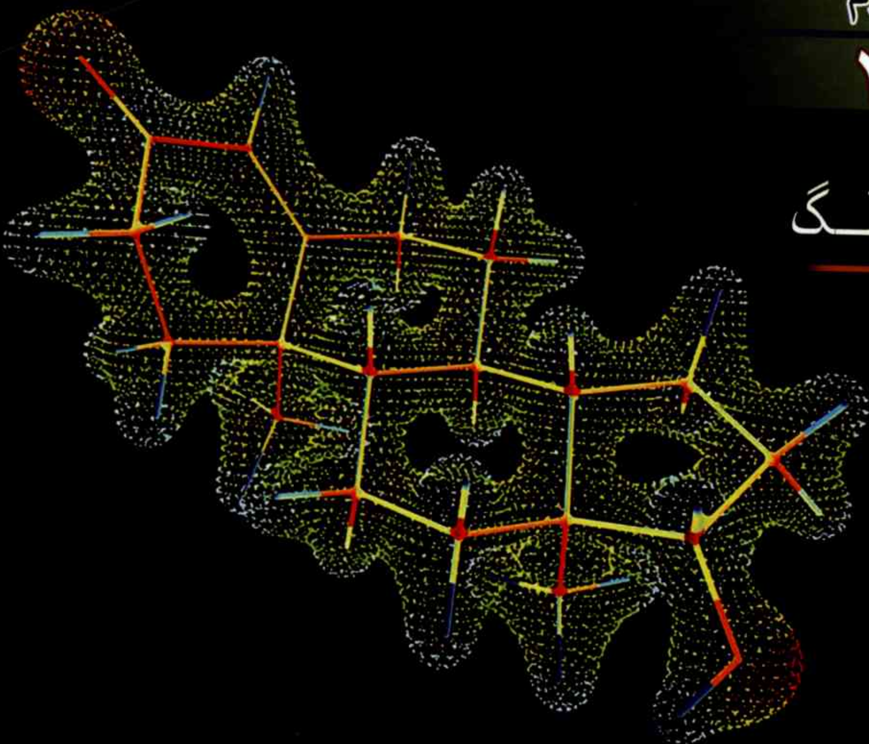
کتاب برگزیده بیستمین دوره جشنواره کتاب سال دانشجویی

جلد دوم

۲۰۱۵



کاتزونگ

فارماکولوژی پایه و بالینی

با مقدمه و تحت نظارت:

دکتر منیژه متولیان

دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

ترجمه:

دکتر مجید متقی نژاد

دانشجوی دکتری تخصصی فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

MBS
Medical Basic Science

Publisher of Medical Sciences Books

زندگی صحنه یکتای هنرمندی ماست

هر کسی نغمه خود خواند و از صحنه رود

صحنه پیوسته به جاست

خرم آن نغمه که مردم بسپارند به یاد

بسم الله الرحمن الرحیم

سازمان انتشارات جهاد دانشگاهی

دبیرخانه دائمی کتاب و پایان نامه سال دانشجویی

اعتلای دانش و پژوهش به مثابه عوامل رشد و تعالی در فرهنگ اصیل ایران و اسلام در گرو همت و حضور هزاران مرد و زن فرهیخته و دانش پژوه در گستره فرهنگ و تمدن اسلامی بوده است و همراهی و همگامی همه سازمان ها و دستگاههای علمی و فرهنگی ضامن بقای حرکت مستمر کشور ما در مسیر آبادانی و سرافرازی است.

لوح سپاس

مدیر مسئول محترم انتشارات اندیشه رفیع

جای بسی خشنودی است که کتاب آن موسسه انتشاراتی تحت عنوان «فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ (ج ۱و۲)» به عنوان کتاب برگزیده بیستمین دوره جشنواره کتاب سال دانشجویی شناخته شده است.

ضمن تبریک این توفیق، امیدواریم همواره شاهد حضور چشمگیر شما در عرصه نشر آثار دانشجویی باشیم.

محمد سلگی

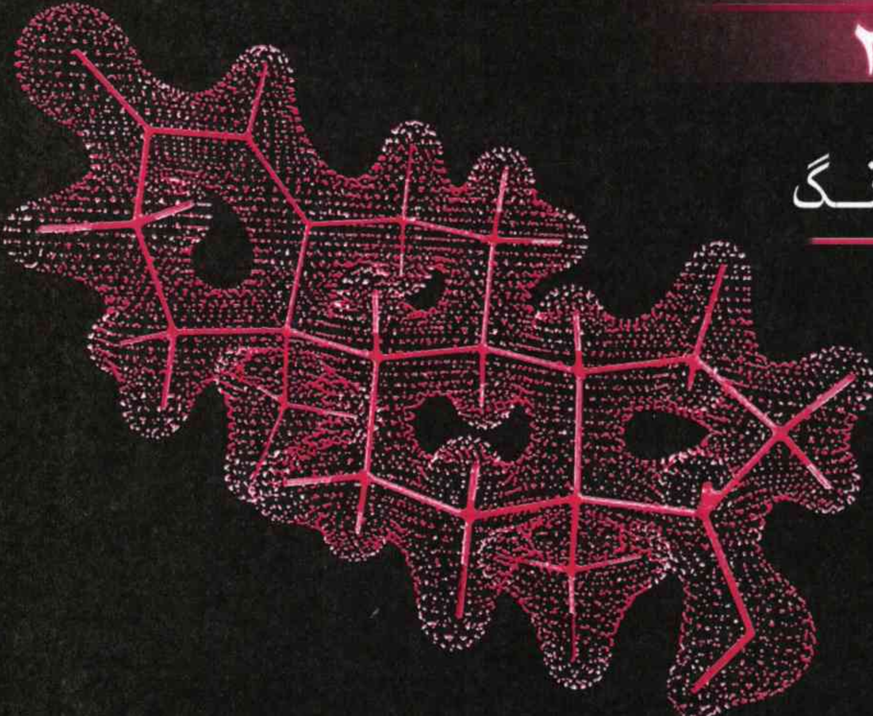
دبیر بیستمین دوره کتاب سال دانشجویی

آبان ماه ۱۳۹۲

کتاب برگزیده بیستمین دوره جشنواره کتاب سال دانشجویی

جلد دوم

۲۰۱۵



کاتزونگ

فارماکولوژی پایه و بالینی

با مقدمه و تحت نظارت:

دکتر منیژه متولیان

دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

ترجمه:

دکتر مجید متقی نژاد

دانشجوی دکتری تخصصی فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

M B S
Medical Basic Science

سرشناسه	: کاتزونگ، برترام جی. Katzung, Bertram G.
عنوان و نام پدیدآور	: فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ ۲۰۱۵
مشخصات نشر	: تهران: اندیشه رفیع، ۱۳۹۴ -
مشخصات ظاهری	: ج.: مصور ،جدول
شابک	: ج.1-978-964-987-565 ؛ دوره5-978-964-987-567
وضعیت فهرست نویسی	: فیپای مختصر
یادداشت	: فهرستنویسی کامل این اثر در نشانی: http://opac.nlai.ir قابل دسترسی است
یادداشت	: عنوان اصلی :Basic and clinical pharmacology th edition 2015
شناسه افزوده	: مسترز، سوزان بی.
شناسه افزوده	: ترور، آنتونی ج.
شناسه افزوده	: Trevor, Anthony J.
شناسه افزوده	: Masters, Susan B.
شناسه افزوده	: متولیان، منیژه۱۳۳۸ -
شناسه افزوده	: متقی‌نژاد، مجید
شماره کتابشناسی ملی	: ۳۷۹۶۴۱۱

اندیشه رفیع

ناشر کتب علوم پزشکی

نام کتاب:	**فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ ۲۰۱۵ جلد دوم**
مؤلف:	برترام جی. کاتزونگ، سوزان بی. مسترز، آنتونی ج. ترور
تحت نظارت:	دکتر منیژه متولیان
ترجمه:	دکتر مجید متقی‌نژاد
ناشر:	انتشارات **اندیشه رفیع**
حروفچین، صفحه‌آرا و طراح داخل متن:	فاطمه نویدی
نوبت چاپ:	اول - ۱۳۹۴
شمارگان:	۱۰۰۰ جلد
لیتوگرافی:	ندای دانش
چاپ:	هادی
صحافی:	چاوش
شابک جلد ۲:	۹۷۸-۹۶۴-۹۸۷-۵۶۶-۸
شابک دوره دو جلدی:	۹۷۸-۹۶۴-۹۸۷-۵۶۷-۵
بها:	۴۵۰۰۰ تومان

دفتر مرکزی: **اندیشه رفیع**

خیابان انقلاب - خیابان ۱۲ فروردین - خیابان شهدای ژاندارمری

مقابل اداره پست - ساختمان ۱۲۶ - طبقه‌دوم - تلفکس: ۶۶۹۵۰۳۹۳

تلفن: ۶۶۹۷۱۴۱۴ - ۶۶۹۷۰۵۱۷ - ۶۶۹۷۰۵۱۸

www.andisherafi.com

info@andishe-rafi.com مدیریت

مقدمه استاد

کتاب فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ، سال‌هاست که از منابع درسی دانشجویان رشته‌های مختلف علوم پزشکی در دانشگاه‌های مختلف کشور است. این کتاب که به منظور آموزش فارماکولوژی به دانشجویان در رشته‌های علوم پزشکی نوشته شده است، به دلیل ماهیت این رشته‌ها نیاز به ویرایش دائمی دارد و هر ۲ تا ۳ سال به‌روزرسانی می‌گردد و باگذشت زمان مطالب آن جامع‌تر و از نظر ساختاری بهبود یافته و محتوای آموزشی آن هرچه بیشتر گسترش یافته است. از نکات قابل توجه در این کتاب وجود مطالعات موردی در ابتدای فصول و جدول خلاصه مطالب در انتهای فصول می‌باشد که یادگیری فارماکولوژی را جالب‌تر و تسهیل می‌نماید. چاپ رنگی این کتاب باعث وضوح بیشتر شکل‌ها و تصاویر شده و به فهم محتوای آن کمک شایانی می‌نماید. لیست اسامی ژنریک و تجاری داروها در پایان هر فصل به نوشتن نسخه توسط دانشجویان و اساتید کمک می‌نماید. ترجمه متن حاضر توسط دکتر مجید متقی‌نژاد که خود به عنوان یک دانشجوی ممتاز دوره دکتری تخصصی فارماکولوژی که تسلط لازم را به موضوع فارماکولوژی دارند و در این حیطه پژوهش‌های ارزشمندی نیز داشته‌اند، به غنای برگردان فارسی می‌افزاید. تلاش بسیاری برای انجام صادقانه‌ی برگردان فارسی صورت گرفته است و دقت در یافتن واژه‌هایی که فهم مطلب را به بهترین نحو مقدور سازد. در برخی موارد برای سهولت درک مطلب از اصطلاحات رایج در حرفه پزشکی استفاده شده است که بزرگان حافظ زبان فارسی این نقص را بر ما ببخشایند. علیرغم تلاش بسیار، به طور قطع این کتاب عاری از خطا و مشکل نیست و از هر نوع پیشنهادی که توسط خوانندگان گرامی، اساتید محترم و دانشجویان عزیز در جهت اصلاح ارائه گردد استقبال می‌نماییم. توفیق همه عزیزان را در تعلیم و یادگیری فارماکولوژی از خداوند متعال مسئلت دارم.

دکترمنیژه متولیان

اردیبهشت ۱۳۹٤

مقدمه مترجم

آموزش و فراگیری فارماکولوژی به عنوان یکی از شاخه‌های مهم علم پزشکی همواره مورد توجه بسیاری از اساتید و دانشجویان رشته‌های پزشکی بوده است، که در این میان دسترسی به مفاهیمی ارزشمند که بتواند با تأکید بر جنبه‌های بالینی کاربرد داروها به فراگیری آن کمک نماید نیز سهم بسزایی دارد. یکی از این منابع ارزشمند کتاب فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ می‌باشد. کتابی که پیش رو دارید ترجمه جدید (ویراست ۲۰۱۵) این مرجع ارزشمند و وزین فارماکولوژی پزشکی است، از نکات مورد اهمیت در ویراست جدید این کتاب بر اهمیت و نقش پلی‌مورفسیم آنزیم‌ها بر پایهٔ ژنتیک نژادهای مختلف و تأثیر آن بر اثربخشی داروها است تأکید شده است. همچنین فصول و مباحث مربوط به توسعه و تحقیق داروهای جدید، داروهای سمپاتومیمتیک، دیورتیک‌ها، ضدسایکوزها، ضدافسردگی‌ها، ضد دیابت‌ها، داروهای ضد التهاب، ضد ویروس‌ها، هورمون‌ها و داروهای مرتبط، نوروترانسمیترها و نقش آنها، ایمونوفارماکولوژی و توکسیکولوژی (سم‌شناسی) مورد بازنویسی کامل قرار گرفته است که طبیعتاً ترجمه آن نیز مجدداً صورت پذیرفته و سایر بخش‌های کتاب نیز مجدداً مورد بازبینی اساسی قرار گرفت تا اشکالات ترجمه ویراست قبل به‌طور کامل مرتفع گردد. بر خود لازم می‌دانم تا از زحمات سرکار خانم دکتر منیژه متولیان استاد محترم گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران که ترجمه مذکور را مورد تأیید قرار دادند تقدیر و قدردانی داشته باشم. همچنین از مدیران محترم انتشارات اندیشه رفیع به دلیل زحمات فراوان و بی‌شائبه خود در به چاپ رساندن این اثر ارزشمند کمال تشکر و قدردانی را دارم. در پایان این اثر را به تمام پزشکان، اساتید و دانشجویان این مرزوبوم تقدیم می‌کنیم. امید است مورد قبول واقع شود.

با سپاس

دکتر مجید متقی‌نژاد

بهار ۱۳۹۴

فهرست مطالب

بخش ششم: داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های خونی، التهابی و نقرس

فصل ۳۳. داروهای مورد استفاده در سیتوپنی؛ فاکتورهای رشد سلول‌های خونی ۷۷۷
فصل ۳۴. داروهای مورد استفاده در اختلالات انعقاد ۸۰۱
فصل ۳۵. داروهای مورد استفاده در اختلالات چربی خون (دیس‌لیپیدمی) ۸۲۵
فصل ۳۶. داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی، داروهای ضد روماتیسمی برطرف‌کننده بیماری، ضددردهای غیر اپیوئیدی، داروهای مورد استفاده در نقرس ۸۴۶

بخش هفتم: داروهای غدد درون‌ریز

فصل ۳۷. هورمون‌های هیپوتالاموسی و هیپوفیزی ۸۷۷
فصل ۳۸. تیروئید و داروهای ضد تیروئیدی ۹۰۲
فصل ۳۹. آدرنوکورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌های آدرنوکورتیکال ۹۲۲
فصل ۴۰. هورمون‌های گنادی و مهارکننده‌های آنها ۹۴۳
فصل ۴۱. هورمون‌های پانکراس و داروهای ضد دیابت ۹۷۸
فصل ۴۲. عوامل مؤثر در هومئوستاز مواد معدنی استخوان ۱۰۰۹

بخش هشتم: داروهای شیمی‌درمانی

فصل ۴۳. بتا لاکتام‌ها و سایر آنتی‌بیوتیک‌های فعال علیه دیواره و غشای سلولی ۱۰۳۹
فصل ۴۴. تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، کلرامفنیکل، استرپتوگرامین‌ها و اُگزالودینون‌ها ۱۰۶۴
فصل ۴۵. آمینوگلیکوزیدها و اسپکتینومایسین ۱۰۷۹
فصل ۴۶. سولفونامیدها، تری‌متوپریم و کینولون‌ها ۱۰۸۹
فصل ۴۷. داروهای ضد مایکوباکتری ۱۰۹۹
فصل ۴۸. داروهای ضدقارچ ۱۱۱۲

فصل ۴۹. داروهای ضد ویروس ۱۱۲۵
فصل ۵۰. عوامل ضد میکروبی متفرقه، گندزداها، ضدعفونی‌کننده‌ها و استریل‌کننده‌ها ۱۱۶۹
فصل ۵۱. کاربرد بالینی داروهای ضد میکروبی ۱۱۸۱
فصل ۵۲. داروهای ضد پروتوزئر ۱۱۹۹
فصل ۵۳. فارماکولوژی بالینی داروهای ضد کرم ۱۲۲۶
فصل ۵۴. شیمی‌درمانی سرطان ۱۲۳۹
فصل ۵۵. ایمونوفارماکولوژی ۱۲۷۸

بخش نهم: سم‌شناسی

فصل ۵۶. مقدمه‌ای بر سم‌شناسی شغلی و محیطی ۱۳۱۱
فصل ۵۷. مسمومیت با فلزات سنگین و عوامل شلات‌کننده ۱۳۳۲
فصل ۵۸. معالجه بیماران دچار مسمومیت ۱۳۴۹

بخش دهم: عناوین ویژه

فصل ۵۹. جنبه‌های خاص فارماکولوژی حوالی زایمان و کودکان ۱۳۶۵
فصل ۶۰. جنبه‌های خاص فارماکولوژی سالمندان ۱۳۷۸
فصل ۶۱. فارماکولوژی بیماری‌های پوستی ۱۳۸۹
فصل ۶۲. داروهای کاربردی در درمان بیماری‌های دستگاه گوارش ۱۴۱۴
فصل ۶۳. پتانسیل درمانی و سمی داروهای بدون نیاز به نسخه ۱۴۵۶
فصل ۶۴. مکمل‌های غذایی و داروهای گیاهی ۱۴۷۱
فصل ۶۵. تجویز منطقی داروها و نسخه‌نویسی ۱۴۸۹
فصل ۶۶. تداخلات مهم دارویی و مکانیسم آنها ۱۵۰۲

پیوست: واکسن‌ها، ایمونوگلوبولین‌ها و سایر محصولات پیچیدهٔ بیولوژیک ۱۵۲۱
واژه‌یاب ۱۵۳۱

بخش ششم: داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های خونی، التهابی و نقرس

فصل

۳۳ داروهای مورد استفاده در سیتوپنی؛ فاکتورهای رشد سلول‌های خونی

مطالعه مورد

زنی ۶۵ ساله با سابقه‌ای طولانی از دیابت شیرین نوع ۲ که به خوبی کنترل نشده با علایم رو به افزایش بیحسی و پارستزی در اندام‌های انتهایی، ضعف ژنرالیزه، زخم زبان و ناراحتی گوارشی مراجعه می‌کند. معاینات فیزیکی نشاندهنده زنی نحیف و رنگ‌پریده با کاهش حس ارتعاش، کاهش رفلکس‌های نخاعی و علامت بابنسکی مثبت است. معاینه حفره دهانی وی نشانگر گلوسیت آتروفیک است، که در آن زبان به رنگ قرمز تیره درآمده و به دلیل آتروفی پاپی‌های زبانی به‌طور غیرطبیعی صاف و براق به‌نظر می‌رسد. آزمون‌های آزمایشگاهی نشان‌دهنده یک آنمی ماکروسیتیک براساس هماتوکریت ۳۰٪ (طبیعی برای خانم‌ها ۳۷ تا ۴۸٪)، غلظت هموگلوبین ۹/۴ گرم در دسی‌لیتر (طبیعی برای زنان سالمند، ۱۳/۸-۱۱/۷ گرم در دسی‌لیتر)، حجم متوسط گلبول‌های قرمز ۱۲۳ فمتولیتر (طبیعی ۹۹-۸۴ فمتولیتر)، غلظت هموگلوبین متوسط سلول‌های قرمز خون ۳۴٪ (طبیعی بین ۳۱ تا ۳۶٪) و شمارش رتیکولوسیت پایین، بود. آزمون‌های آزمایشگاهی بیشتر نشاندهنده غلظت طبیعی فولات سرم و غلظت ویتامین B_{12} (کوبالامین) سرم ۹۸ پیکوگرم در میلی‌لیتر (طبیعی ۲۵۰-۱۱۰۰ pgr/mL)، بود. نتایج آزمون شیلینگ، تشخیص آنمی بدخیم را مطرح می‌کند. چرا به محض اینکه آنمی مگالوبلاستیک تشخیص داده شد، اندازه‌گیری غلظت سرمی فولیک اسید و کوبالامین، هر دو، مهم است؟ این بیمار باید با شکل خوراکی یا تزریقی ویتامین B_{12} درمان شود؟

خون‌سازی، تولید اریتروسیت‌ها، پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها از سلول‌های بنیادی تمایز نیافته است. در این فرآیند چشمگیر هر روز بالغ بر ۲۰۰ میلیارد سلول خونی جدید در افراد طبیعی و بیش از این تعداد سلول خونی، در افرادی که دچار کاهش یا تخریب سلول‌های خونی شده است، تولید می‌گردد. منشأ دستگاه خون‌سازی در بزرگسالان در مغز استخوان قرار دارد که به ۳ ماده مغذی ضروری - **آهن، ویتامین B_{12}** و **اسید فولیک** - و همچنین حضور **فاکتورهای رشد خون‌سازی**[1] (پروتئین‌هایی که تکثیر و تمایز سلول‌های خون‌ساز را تنظیم می‌کنند)، نیاز دارد. مقادیر ناکافی از منابع مغذی یا فاکتورهای رشد موجب شکل‌های

1- Hematopoiteic growth factors

گوناگون دیده می‌شود که به آسانی درمان‌پذیرند. آنمی سلول داسی‌شکل، وضعیت شایعی است که نتیجهٔ تغییر ژنتیکی مولکول هموگلوبین است، ولی به راحتی درمان نمی‌شود. در این مورد در کادر «بیماری سلول داسی و هیدروکسی اوره» بحث شده است. **ترومبوسیتوپنی** (کاهش پلاکت‌ها) و **نوتروپنی** (کاهش نوتروفیل‌ها) هم نادر نیستند و در برخی موارد به دارودرمانی پاسخ می‌دهند. در این فصل، نخست بهَ درمان کم‌خونی ناشی از کمبود آهن ویتامین B_{12} یا اسید فولیک اشاره شده و سپس موارد کاربرد فاکتورهای رشد خون‌سازی در مبارزه با کم خونی، ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی و همچنین در حمایت از پیوند مغز استخوان بیان می‌شود.

■ داروهای مورد استفاده در کم‌خونی‌ها

آهن

فارماکولوژی پایه

کمبود آهن شایع‌ترین علت کم‌خونی مزمن است. همانند دیگر انواع کم‌خونی مزمن، کم‌خونی فقر آهن منجر به رنگ‌پریدگی، خستگی، گیجی، تنگی نفس هنگام فعالیت و سایر علایم عمومی ناشی از کمبود اکسیژن بافتی[1] می‌گردد. واکنش‌های انطباقی سیستم قلبی - عروقی به کم‌خونی مزمن (مثل تاکی‌کاردی، افزایش برون‌ده قلبی، اتساع عروقی)، می‌تواند وضع بیماران دچار اختلالات قلبی - عروقی را بدتر کند.

آهن، هستهٔ حلقه آهن - پورفیرینی هِم را می‌سازد که همراه زنجیره‌های گلوبین، هموگلوبین را تشکیل می‌دهد. هموگلوبین به صورت برگشت‌پذیر به اکسیژن متصل می‌شود و مکانیسم مهم آزادسازی اکسیژن از ریه‌ها به سایر بافت‌ها را بر عهده دارد. در غیاب آهن کافی و به علت هموگلوبین ناکافی، اریتروسیت‌های کوچکی ساخته می‌شوند که موجب **کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکرومیک**[2] می‌گردند. هم حاوی آهن، ترکیبی ضروری در میوگلوبین، سیتوکرم و سایر پروتئین‌های با عملکردهای متنوع بیولوژیک است.

فارماکوکینتیک

آهن آزاد غیرآلی به شدت سمی است. اما پروتئین‌های ضروری بدن مثل هموگلوبین نیازمند آهن هستند؛ بنابراین طی روند تکامل یک سیستم دقیق برای تنظیم جذب، انتقال، ذخیره‌سازی آهن طراحی شده است (شکل ۱-۳۳). این سیستم یک پروتئین‌های خاص حامل، ذخیره، فری‌ردوکتاز و فروکسیداز، که غلظت آنها توسط نیاز بدن به سنتز هموگلوبین تعیین می‌شود، را به کار می‌برد. پپتیدی که هپسیدین نامیده می‌شود اصولاً توسط سلولی کبدی ساخته شده و به‌عنوان تنظیم‌کننده کلیدی مرکزی این سیستم است. در این سیستم از پروتئین‌های فرواکسیداز[3]، فروردوکتاز[4]، اختصاصی ناقل و نگهدارنده‌ای استفاده می‌شود که غلظت آنها بر پایه تقاضای بدن برای سنتز هموگلوبین و ذخایر کافی آهن کنترل می‌شود (جدول ۱-۳۳). نزدیک به کل آهن مصرفی در خون‌سازی از تجزیه هموگلوبین موجود در اریتروسیت‌های پیر یا آسیب دیده تأمین می‌شود. به‌طور طبیعی، روزانه بدن مقدار کمی آهن را از دست می‌دهد، بنابراین نیاز تغذیه‌ای به آن کم بوده و به راحتی از آهن موجود در انواع بسیاری از غذاها تأمین می‌شود. البته در افراد خاصی که نیاز به آهن افزایش می‌یابد (مثل کودکان در حال رشد، زنان باردار) یا دفع آهن در آنها بیشتر می‌شود (مثلاً در زمان خونریزی ماهیانه) ممکن است کمبود آهن ایجاد شود، بنابراین آهن اضافی در رژیم غذایی این دسته افراد لازم است.

A. جذب

رژیم غذایی معمول در آمریکا روزانه حاوی ۱۵-۱۰ میلی‌گرم آهن است، یک فرد طبیعی ۱۰-۵ درصد از این میزان آهن (حدود روزانه ۱-۰/۵ میلی‌گرم) را جذب می‌کند. آهن در دوازدهه و ابتدای ژژنوم جذب می‌شود. هر چند اگر لازم باشد قسمت‌های انتهایی‌تر روده کوچک نیز می‌تواند آهن را جذب کنند. جذب آهن در پاسخ به ذخایر کم آهن یا نیازهای افزایش یافته به آن بالا می‌رود. در کل جذب آهن در زنان تا روزانه ۲-۱ میلی‌گرم هنگام خونریزی ماهیانه افزایش می‌یابد و ممکن است در زنان باردار به ۴-۳ میلی‌گرم در روز برسد.

آهن در طیف وسیعی از غذاها وجود دارد، اما به میزان فراوان در گوشت یافت می‌شود. آهن موجود در پروتئین گوشت به‌طور مؤثری جذب می‌شود؛ چون آهن هم موجود در هموگلوبین و میوگلوبین گوشت می‌تواند به‌طور کامل، بدون این که ابتدا تجزیه و به آهن عنصری تبدیل شود، جذب گردد (شکل ۱-۳۳). آهن موجود در سایر غذاها به ویژه سبزیجات و غلات، غالباً اتصال محکمی با ترکیب‌های آلی دارند و کمتر برای جذب در دسترس قرار می‌گیرد. آهن غیر هِمی در غذاها و آهن موجود

1- Hypoxy
2- Microcytic hypochromic anemia
3- ferroxidase
4- ferroreductase

بیماری سلول داسی‌شکل و هیدروکسی‌اوره

کمبود سلول‌های خونی کارآمد می‌گردد. **آنمی** یا کم‌خونی، کاهش اریتروسیت‌های ناقل اکسیژن، شایع‌ترین حالت بوده و به بیماری سلول داسی‌شکل یک علت ژنتیکی مهم کم‌خونی همولیتیک است که شکلی از کم‌خونی به دلیل تخریب پیشرونده اریتروسیت‌ها، به جای کاهش تولید آنها است که با کمبود آهن، فولیک اسید و ویتامین B_{12} همراه است. بیماران دچار بیماری سلول داسی یا برای آلل‌های بتاهموگلوبین S (HbS) نابجا هموزیگوس بوده یا برای HbS و یک ژن بتا هموگلوبین جهش یافته ثانوی مثل هموگلوبین C (HbC) یا بتاتالاسمی هتروزیگوس هستند. بیماری سلول داسی شیوع فزاینده‌ای در افراد نژاد آفریقایی دارد که به دلیل صفت هتروزیگوس باعث مقاومت به مالاریا می‌گردد.

در بیشتر بیماران با بیماری سلول داسی، کم‌خونی مشکل عمده‌ای نیست؛ کم‌خونی همواره به‌خوبی جبران شده است به‌طوری که این افراد به‌طور مزمن هماتوکریت پایین (۲۰ تا ۳۰٪)، سطح هموگلوبین سرم پایین (۷ تا ۱۰ گرم در دسی‌لیتر) و شمارش رتیکولوسیت افزایش یافته دارند. در عوض، مشکل اولیه این است که زنجیره‌های HbS فاقد اکسیژن، تشکیل ساختمان‌های پلی‌مریکی می‌دهند که به شدت باعث تغییر شکل اریتروسیت‌ها، کاهش قابلیت تغییر شکل دادن و بروز تغییرات نفوذپذیری غشا شده که پلی‌مریزاسیون هموگلوبین را پیش می‌برند. اریتروسیت‌های غیرطبیعی در عروق بسیار کوچک ـ جائی که فشار اکسیژن کم و هموگلوبین بدون اکسیژن است ـ تجمع کرده، باعث تخریب انسدادی وریدی می‌گردند. تظاهرات بالینی بیماری سلول داسی تخریب بافتی ناشی از حوادث انسدادی وریدی را منعکس می‌کنند. در سیستم عضلانی اسکلتی، این موضوع منجر به درد شدید استخوانی و مفصلی مشخصه بیماری می‌گردند. در سیستم عروقی مغزی، باعث حمله ایسکمیک می‌گردد. تخریب طحال احتمال عفونت (به‌خصوص به وسیله باکتری‌های کپسولدار مثل استرپتوکوک پنومونیه) را افزایش می‌دهد. در سیستم ریوی، خطر افزایش یافته عفونت و در بزرگسالان افزایش آمبولیسم و هیپرتانسیون ریوی دیده می‌شود. درمان‌های حمایتی شامل ضد دردها، آنتی‌بیوتیک‌ها، واکسیناسیون علیه پنوموکوک و ترانس‌فوزیون خون است. در مجموع، داروی شیمی‌درمانی سرطان، هیدروکسی‌اوره (هیدروکسی‌کاربامید)، حوادث انسدادی وریدی را کاهش می‌دهند. هیدروکسی‌اوره به‌عنوان داروی ضدسرطان که در درمان لوسمی میلوژن حاد و مزمن به‌کار می‌رود، ریبونوکلئوتید ردوکتاز را مهار کرده و در نتیجه باعث تخلیه داکسی‌نوکلئوزید تری‌فسفات شده و سلول‌ها را در فاز S چرخه سلولی متوقف می‌کند (فصل ۵۴ را ببینید). در درمان بیماری سلول داسی، هیدروکسی‌اوره از راه مسیری تقریباً نامشخص، باعث افزایش تولید هموگلوبین جنینی گاما می‌گردد (HbF)، که با پلیمریزاسیون HbS تداخل می‌کند. پژوهش‌های بالینی نشان داده‌اند که هیدروکسی‌اوره بحران‌های دردناک را در بزرگسالان و بچه‌های با بیماری سلول داسی کاهش می‌دهد. عوارض جانبی شامل سرکوب خونسازی، اثرات گوارشی و تراتوژن بودن در زنان باردار است.

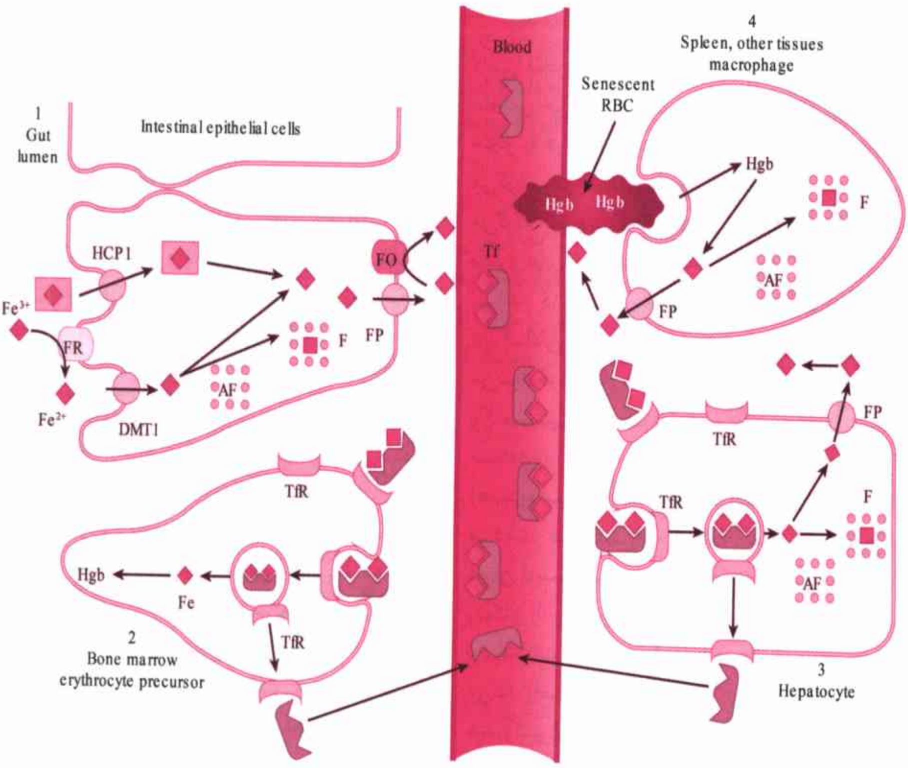
در نمک‌ها و ترکیب‌های معدنی آهن باید قبل از جذب توسط فروردوکتاز به آهن فروس (Fe^{2+}) احیا شود تا بتواند از راه سلول‌های مخاطی روده جذب گردد.

آهن از غشای داخل سلول مخاطی روده با دو مکانیسم عبور می‌کند: انتقال فعال آهن فروس توسط ناقل فلز دوظرفیتی ۱ (DMT1) و جذب آهن متصل به هِم (شکل ۱–۳۳). آهن تازه جذب شده، همراه آهن مجزا شده از هِم جذب شده، می‌تواند به صورت فعال با ناقلی به نام فروپورتین از غشاء قاعده‌ای جانبی به داخل خون حمل شده و توسط فروکسیداز هفااستین به آهن فریک (Fe^{3+}) اکسیده شود. هپسیدین مشتق شده از کبد با اتصال به فروپورتین و تحریک تخریب و اینترنالیزه شدن، آزادسازی آهن از سلول‌ها را مهار می‌کند. پروتئین‌های دیگری نیز در این روند شرکت کرده و برخی از آنها جذب و ذخیره آهن را تنظیم می‌کنند. آهن اضافی می‌تواند به شکل فریتین، ترکیبی محلول در آب شامل یک هسته هیدروکسید فریک در پوششی از پروتئین نگهدارنده ویژه به نام آپوفریتین، ذخیره گردد.

B. انتقال

آهن در پلاسما به صورت متصل به **ترانسفرین**[1] حمل می‌شود. ترانسفرین بتاگلوبینی است که می‌تواند به دو مولکول آهن فریک

1- Transferrin



شکل ۱-۳۳. جذب، انتقال و ذخیره‌سازی آهن. سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای به‌طور فعال آهن غیرآلی را از طریق ناقل فلز دوظرفیتی (DMT1) و آهن هم را از طریق پروتئین ناقل هِم ۱ (HCP1) جذب می‌کنند. آهن فروس خورده می‌شود یا از آهن هم جذب شده در روده آزاد می‌گردد ۱) به‌طور فعال با فروپورتین (TF) به داخل خون منتقل یا به صورت کمپلکس با آپوفریتین (AF) تحت عنوان فریتین (F) ذخیره می‌گردد. آهن در خون به وسیله ترانسفرین (Tf) به پیش‌سازهای اریتروئید در مغز استخوان برای سنتز هموگلوبین (Hgb) (۲) یا به هپاتوسیت‌ها برای ذخیره به صورت فریتین انتقال می‌یابد. (۳) کمپلکس‌های ترانسفرین ـ آهن به‌گیرنده‌های ترانسفرین (TFR) در پیش‌سازهای اریتروئید و هپاتوسیت‌ها، متصل و به داخل کشیده می‌شود. بعد از آزادسازی آهن، کمپلکس TFR-TF در غشای پلاسمایی بازیافت شده و TF آزاد می‌گردد. ماکروفاژهایی که اریتروسیت‌های (RBCs) فرسوده را فاگوسیت می‌کنند. آهن را از هموگلوبین RBC بازیافت می‌کنند و آن را صادر یا به صورت فریتین ذخیره می‌کنند. (۴) هپاتوسیت‌ها چندین مکانیسم را جهت حمل و ذخیره آهن به صورت فری‌تین اعمال می‌کنند.

متصل شود (شکل ۱-۳۳). کمپلکس ترانسفرین ـ آهن توسط یک مکانیسم ویژه گیرنده‌ای به داخل سلول‌های اریتروئید در حال بلوغ وارد می‌شود. گیرنده‌های ترانسفرین (گلیکوپروتئین‌های غشایی که به تعداد زیادی روی سلول‌های اریتروئید تکثیر شونده حضور دارند) با کمپلکس ترانسفرین ـ آهن اتصال برقرار کرده و آنها را از راه فرآیند اندوسیتوز با دخالت گیرنده به داخل سلول می‌فرستند. در اندوزوم‌ها، آهن فریک آزاد شده به آهن فروس کاهش می‌یابد و با DMT1 به داخل سیتوپلاسم حمل می‌شود، جایی که به سنتز هموگلوبین وارد شده یا به عنوان فریتین ذخیره می‌گردد. کمپلکس ترانسفرین ـ گیرنده به طرف غشاء پلاسمایی بازیافت می‌شود تا در آنجا ترانسفرین جدا شده و دوباره به پلاسما برگردد. این فرآیند یک مکانیسم کارا برای تأمین آهن مورد نیاز رشد گلبول‌های قرمز خون است.

افزایش خون‌سازی با افزایش تعداد گیرنده‌های ترانسفرین سلول‌های اریتروئید در حال رشد و کاهش آزادسازی هپسیدین

جدول ۱-۳۳ توزیع آهن در بزرگسالان سالم[1]

	محتوای آهن (mg)	
	مردان	زنان
هموگلوبین	۳۰۵۰	۱۷۰۰
میوگلوبین	۴۳۰	۳۰۰
آنزیم‌ها	۱۰	۸
انتقال (ترانسفرین)	۸	۶
ذخیره (فریتین و سایر ارقام)	۷۵۰	۳۰۰
کل	۴۲۴۸	۲۳۱۴

۱. مقدارها بر پایه منابع مختلف اطلاعاتی هستند و برای یک مرد سالم ۸۰ کیلوگرمی با هموگلوبین ۱۶g/dL و زن سالم ۵۵ کیلوگرمی، با هموگلوبین ۱۴g/dL، محاسبه شده‌اند.

کبدی همراه است و کاهش ذخیره آهن و کم‌خونی فقر آهن نیز افزایش غلظت ترانسفرین سرم را به دنبال دارد.

C. ذخیره

علاوه بر ذخیره آهن در سلول‌های مخاطی روده، ماکروفاژهای کبد، طحال، استخوان و نیز سلول‌های پارانشیم کبدی نیز آهن را ذخیره می‌کنند (شکل ۱-۳۳) حرکت آهن از ماکروفاژها و هپاتوسیت‌ها اصولاً با تنظیم فعالیت فروپورتین و توسط هپسیدین صورت می‌پذیرد. غلظت کم هپسیدین سبب رهاسازی آهن از ذخایر خود می‌شود و غلظت زیاد هپسیدین سبب مهار ترشح آهن می‌شود. فریتین در سرم قابل اندازه‌گیری است. از آنجایی که فریتین سرم در تعادل با فریتین ذخیره‌ای در بافت‌های حاوی شبکه اندوپلاسمیک است، سطح فریتین سرم می‌تواند ذخایر تام آهن بدن را تخمین بزند.

D. حذف

هیچ مکانیسمی برای دفع آهن وجود ندارد. مقادیر اندکی در اثر ریزش سلول‌های مخاطی روده از مدفوع دفع می‌گردد و مقدار ناچیزی نیز در صفرا، ادرار و عرق ترشح می‌شود. این میزان دفع از ۱ میلی‌گرم آهن در روز تجاوز نمی‌کند. به علت توانایی محدود بدن در دفع آهن، باید تعادل آهن توسط تغییر در جذب و ذخیره روده‌ای آن طبق نیاز بدن تنظیم می‌شود. همان طور که در ادامه اشاره می‌شود، اختلال تنظیم جذب آهن موجب مشکلات جدی می‌شود.

فارماکولوژی بالینی

A. موارد مصرف آهن

تنها کاربرد بالینی مصرف آهن، درمان یا جلوگیری از کم‌خونی فقر آهن است. این تظاهرات عبارتند از آنمی هیپوکروم میکروسیت که در آن حجم متوسط گلبول‌های قرمز (MCV) و غلظت متوسط هموگلوبین سلولی کم است (جدول ۲-۳۳). فقر آهن معمولاً در افرادی دیده می‌شود که نیاز به آهن در آنها افزایش یافته است. این افراد شامل، نوزادان به ویژه نوزادان نارس، کودکان در محدوده‌های سنی رشد سریع، خانم‌های باردار و شیرده و بیماران مزمن کلیوی (که طی همودیالیز با سرعتی بالا اریتروسیت‌های خود را از دست می‌دهند و باید فاکتور رشد اریتروسیت و اریتروپویتین نیز دریافت کنند) می‌شوند. جذب ناکافی آهن نیز فقر آهن را سبب می‌شود که پس از برداشتن معده و همچنین در بیماری‌های شدید روده کوچک رخ می‌دهد و باعث سوء جذب عمومی می‌گردد.

شایع‌ترین علت فقر آهن در بزرگسالان خونریزی است. زنان در هر خونریزی ماهیانه در حدود ۳۰ میلی‌گرم آهن از دست می‌دهند و ممکن است این مقدار در خونریزی‌های شدید، بیشتر باشد. بنابراین ذخایر آهن زنان پیش از یائسگی پایین بوده و حتی ممکن است فقر آهن داشته باشند. در آقایان و زنان یائسه شایع‌ترین محل از دست‌دادن خون، لوله گوارش است. بیمارانی که از کم‌خونی فقر آهن بدون علت‌های مذکور رنج می‌برند باید از نظر خونریزی‌های نهفته گوارشی مورد ارزیابی قرار گیرند.

B. درمان

کم‌خونی فقر آهن با فرآورده‌های خوراکی یا تزریقی آهن درمان می‌شود. اگر جذب آهن از لوله گوارش طبیعی باشد، آهن خوراکی همانند آهن تزریقی می‌تواند کم‌خونی را فوری و به‌طور کامل برطرف کند، به جز در مواقع نیاز شدید به آهن در بیمار مزمن کلیوی تحت همودیالیز و درمان با اریتروپویتین، که در این صورت تجویز آهن تزریقی ارجح است.

۱. درمان با آهن خوراکی ــ انواع مختلفی از فرآورده‌های خوراکی آهن در دسترس است. چون آهن فروس مؤثرترین جذب را دارد، تنها باید از نمک‌های فروس استفاده نمود. فروس سولفات، فروس گلوکونات و فروس فومارات همگی مؤثر و ارزان قیمت هستند و برای درمان بیشتر بیماران پیشنهاد می‌شوند.

همان طور که جدول ۳-۳۳ نشان می‌دهد، نمک‌های مختلف آهن، مقادیر متفاوتی از آهن عنصری را مهیا می‌سازند. در فردی با فقر آهن، روزانه حدود ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم آهن وارد

جدول ۲-۳۳ یافته‌های تشخیصی کم‌خونی‌های تغذیه‌ای

کمبود تغذیه‌ای	نوع کم‌خونی	اختلالات آزمایشگاهی
آهن	هیپوکروم، میکروسیت با MCV کمتر از ۸۰fl و MCHC کمتر از ۳۰٪	SI پایین، کمتر از ۳۰mcg/dL با افزایش TIBC که منجر به درصد اشباع ترانسفرین (SI/TIBC) کمتر از ۱۰ درصد می‌شود، سطح پایین فریتین سرم (کمتر از ۲۰mcg/L)
اسید فولیک	ماکروسیتیک، نورموکرومیک با MCV بیشتر از ۱۰۰fl و MCHC طبیعی یا افزایش یافته	اسید فولیک پایین سرم، کمتر از ۴ng/mL
ویتامین B_{12}		کوبالامین پایین سرم، (کمتر از ۱۰۰pmol/L)، به همراه افزایش هوموسیستئین سرم (بیشتر از ۱۳µmol/lit) و افزایش اسید متیل‌مالونیک سرم (>۴µmol/lit) و ادرار (کراتینین >۳/۶µmol/mol)

MCV= میانگین حجم سلولی؛ MCHC= میانگین غلظت هموگلوبین سلولی؛ SI= آهن سرم؛ TIBC= ظرفیت اتصال به آهن ترانسفرین

جدول ۳-۳۳ برخی از فرآورده‌های رایج آهن خوراکی

فرآورده	اندازه قرص	عنصر آهن درهر قرص	دوزاژ معمول بزرگسالان (قرص در روز)
فروس سولفات، هیدراته	۳۲۵mg	۶۵mg	۴-۲
فروس سولفات، خشک	۲۰۰mg	۶۵mg	۴-۲
فروس گلوکونات	۳۲۵mg	۳۶mg	۴-۳
فروس فومارات	۳۲۵mg	۱۰۶mg	۳-۲

هموگلوبین می‌شود و حدود ۲۵ درصد از آهنی که به صورت خوراکی مصرف می‌گردد، می‌تواند به شکل نمک فروس جذب شود. بنابراین، باید روزانه ۴۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم آهن برای اصلاح فقر آهن تجویز گردد. در بیمارانی که قادر به تحمل چنین دوز بالایی نیستند، درمان با دوز کمتری شروع می‌شود که طی آن اصلاح فقر آهن کندتر شده امّا در نهایت باز هم فقر آهن به‌طور کامل برطرف می‌شود. درمان با آهن خوراکی باید به مدت ۶-۳ ماه بعد از برطرف‌شدن علت کاهش آهن ادامه یابد، تا کم‌خونی برطرف و ذخایر آهن تجدید شود.

عوارض شایع درمان با آهن خوراکی شامل تهوع، احساس ناراحتی در اپی‌گاستر، کرامپ‌های شکمی، یبوست و اسهال است. این اثرات معمولاً وابسته به دوز بوده و غالباً با کاهش دوز روزانه یا مصرف دارو بعد یا همراه با غذا، برطرف می‌گردند. در برخی افراد شدت عوارض گوارشی یک نوع نمک آهن از دیگر نمک‌های آهن، کمتر است و بنابراین تغییر نوع قرص برای بیمار مفید است. مدفوع بیمارانی که آهن خوراکی می‌گیرند سیاهرنگ می‌شود؛ این موضوع به خودی خود با اهمیت نیست امّا ممکن است تشخیص خونریزی گوارشی را مخفی کند.

۲. درمان با آهن تزریقی ــ درمان تزریقی باید برای بیمارانی تجویز شود که فقر آهن آنها مشهود است، قادر به تحمل یا جذب آهن خوراکی نیستند، آنمی مزمن پیشرونده دارند و آهن خوراکی به تنهایی پاسخگوی نیاز آنها نیست. این افراد عبارتند از: افرادی که بیماری پیشرفته مزمن کلیوی نیازمند به درمان، همودیالیز و اریتروپویتین دارند، بیمارانی که در وضعیت بعد از برداشتن معده یا روده کوچک قرار دارند، بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده شامل درگیری ابتدای روده کوچک و سندرم سوء جذب.

چالش با درمان آهن تزریقی این است که به کارگیری تزریقی آهن فریک آزاد غیرآلی، سمیت شدید وابسته به دوز ایجاد می‌کند که به شدت دوز مصرفی را محدود می‌نماید. به هر حال، هنگامی که آهن فریک به صورت کلوئید حاوی ذرات با یک هسته اکسی‌هیدروکسید آهن در مرکز و چنبره کربوهیدراتی در اطراف آن، فرموله شود، آهن فعال از لحاظ حیاتی به آهستگی از ذرات پایدار کلوئید آزاد می‌شوند. در آمریکا سه شکل تزریقی آهن در دسترس عبارتند از: **دکستران آهن**، **کمپلکس گلوکونات فریک سدیم** و **سوکروز آهن** دو فرآورده جدید در دسترس هستند.

آهن دکستران، کمپلکس پایداری از اکسی‌هیدروکسید فریک و پلیمرهای دکستران، حاوی ۵۰ میلی‌گرم آهن در هر میلی‌لیتر محلول است که به صورت تزریق عمیق عضلانی یا انفوزیون وریدی تجویز می‌گردد. روش وریدی شایع‌تر است که طی آن، درد موضعی و تغییر رنگ بافتی ناشی از تجویز عضلانی روی نداده و همچنین اجازه می‌دهد تا دوز آهن لازم بدن برای

تصحیح فقر آهن، به‌طور کامل آزاد شود. اثرات جانبی آهن دکستران وریدی عبارتند از: سردرد، سبکی سر، تب، درد مفاصل، تهوع، استفراغ، کمردرد، گرگرفتگی، کهیر، اسپاسم برونش و به ندرت آنافیلاکسی و مرگ. برخی از این اثرات به علت واکنش ازدیاد حساسیت به ترکیبات دکستران بروز می‌کنند. به دلیل خطر واکنش ازدیاد حساسیتی، باید قبل از مصرف کامل دوزهای داخل عضلانی یا داخل وریدی، یک دوز کوچک آزمایشی آهن دکستران باید تجویز گردد. بیماران با سابقهٔ جدی حساسیت و بیمارانی که قبلاً آهن تزریقی به صورت دکستران دریافت کرده‌اند، بیشتر احتمال بروز واکنش‌های ازدیاد حساسیتی پس از درمان با آهن دکستران تزریقی دارند. فرمولاسیون دکستران آهن که به صورت بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد، به اشکال با وزن مولکولی بالا و با وزن مولکولی پایین قابل تشخیص است. در آمریکا، InFeD فرآورده با وزن مولکولی کم و DexFerrum فرم با وزن مولکولی بالا است. اطلاعات بالینی، حاصل از پژوهش‌های مشاهده‌ای، نشان می‌دهد که خطر آنافیلاکسی به شدت با فرمولاسیون دکستران آهن با وزن مولکولی بالا همراه است.

کمپلکس آهن سدیم گلوکونات و کمپلکس آهن - سوکروز فرآورده‌های آهن تزریقی جایگزین هستند. آهن کربوکسی متیلاز یک فرآورده کلوئیدی آهن است که با پلیمر کربوهیدراتی ترکیب شده است. **فروموکسیتول**[1] یک نانوپارتیکل اکسید آهن سوپرپاراماگنتیک است که با کربوهیدرات پوشش‌دار شده است. غلاف کربوهیدراتی در دستگاه گوارش حذف شده که اجازه می‌دهد که آهن در شکل فریتین ذخیره شده و یا به ترانسفرین منتقل و متصل شود. فروموکسیتول را با مطالعات تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی (MRI[2]) قابل ارزیابی است. بنابراین در صورت نیاز می‌توان قبل یا پس از درمان از این تصویربرداری برای بررسی میزان آن استفاده کرد.

این انواع، تنها از طریق داخل وریدی می‌توانند تجویز شوند و کمتر واکنش‌های حساسیتی شبیه آهن دکستران با وزن مولکولی بالا را ایجاد می‌نمایند.

بیمارانی که در طولانی مدت تحت درمان با آهن تزریقی قرار دارند برای جلوگیری از عوارض جدی آهن ناشی از اضافه دوز، تحت ارزیابی میزان ذخایر آهن قرار می‌گیرند. برخلاف درمان با آهن خوراکی که به واسطه مکانیسم تنظیم‌کننده جذب در روده انجام می‌شود، تجویز تزریقی این مسیر را طی نمی‌کند و آهن را بیش از میزان ذخیره‌شونده بی‌خطر، رها می‌سازد. ذخایر آهن را می‌توان برپایه غلظت‌های سرمی فریتین و اشباع‌بودن ترانسفرین، نسبت غلظت تام سرمی آهن به ظرفیت تام اتصال به آهن[3] (TIBC) تخمین زد.

سمیت بالینی

A. سمیت حاد آهن

عوارض حاد آهن تقریباً منحصر به خردسالانی است که تصادفی قرص‌های آهن را بلعیده‌اند. حتی ۱۰ قرص از هر نوع فرآورده خوراکی آهن، می‌تواند در خردسالان کشنده باشد. بیماران بزرگسالی که فرآورده‌های آهن خوراکی را مصرف می‌کنند، باید قرص‌ها را دور از دسترس کودکان نگهداری کنند. کودکانی که با آهن خوراکی مسموم شده‌اند، دچار عوارض گاستروانتریت نکروز دهنده، استفراغ، درد شکم و اسهال خونی و سپس شوک، بی‌حالی و تنگی نفس می‌شوند. در پی آن غالباً بهبودی ایجاد می‌شود اما ممکن است در پی آن، اسیدوز متابولیک شدید، کما و مرگ رخ دهد. در این موارد درمان فوری ضروری است. **شستشوی کامل شکم**[4] (فصل ۵۸ را ببینید) برای بیرون آوردن قرص‌های جذب نشده باید صورت گیرد. **دفروکسامین**[5]، یک ترکیب شلات‌کننده قوی آهن است که به صورت وریدی تجویز می‌شود تا به آهنی که آماده جذب است متصل شده و دفع آن را از راه ادرار و مدفوع تسریع نماید. ذغال فعال[6] یک جاذب بسیار مؤثر برای بیشتر سموم است ولی به آهن **متصل نمی‌گردد** و بنابراین بی‌تأثیر است. درمان حمایتی مناسب برای خونریزی گوارشی، اسیدوز متابولیک و شوک نیز باید صورت پذیرد.

B. سمیت مزمن آهن

سمیت مزمن آهن (بار اضافی آهن) که به‌عنوان **هموکروماتوز**[7] نیز معروف است، نتیجهٔ تجمع آهن اضافی در قلب، کبد، پانکراس و سایر ارگان‌ها است که می‌تواند به نارسایی ارگان و مرگ بیانجامد. بیشتر این مشکل در بیماران دچار هموکروماتوز ارثی که در آن جذب بیش از حد آهن روی می‌دهد یا بیمارانی که مقدار زیادی گلبول قرمز گرفته‌اند (مانند بیماران دچار β-تالاسمی) روی می‌دهد.

افزایش مزمن بار آهن در غیاب کم خونی، به‌طور مؤثر با فلبوتومی متناوب قابل درمان است. هر هفته می‌توان ۱ واحد خون را خارج ساخت تا زمانی که تمامی آهن اضافی خارج گردد.

1- ferumoxytol
2- Magnetic resonance imaging
3- Total iron-binding capacity
4- Whole bowel irrigation
5- Deferoxamine
6- Activated charcoal
7- Hemochromatosis

درمان با شلات‌های متصل‌شونده به آهن نظیر دفروکسامین تزریقی، و یا شلات‌کننده‌های خوراکی نظیر دفراسیروکسر (فصل ۵۷ را ببینید) بسیار کم اثرتر، پیچیده‌تر، گران‌تر و پرخطرتر است اما می‌تواند در موارد شدیدتر که به فلبوتومی پاسخ نمی‌دهند نظیر آن چه در بیماران مبتلا به آنمی بدخیم اکتسابی و ارثی نظیر تالاسمی ماژور، کم‌خونی داسی شکل و آنمی آپلاتیک رخ می‌دهد، تنها راهکار مورد استفاده می‌باشد.

ویتامین B_{12}

ویتامین B_{12} (کوبالامین)، کوفاکتور ضروری واکنش‌های بیوشیمیایی در انسان‌هاست. کمبود ویتامین B_{12} باعث بروز آنمی مگالوبلاستیک (جدول ۲-۳۳)، نشانه‌های گوارشی و اختلالات عصبی می‌شود. کمبود ویتامین B_{12} ناشی از میزان ناکافی آن در رژیم غذایی رایج نیست و کمبود ویتامین B_{12} در بزرگسالان ـ به ویژه افراد پیر ـ ناشی از جذب ناکافی ویتامین B_{12} در رژیم غذایی است و به آسانی درمان می‌شود.

شیمی

ویتامین B_{12} از یک حلقه شبه پورفیرین با یک اتم مرکزی کبالت تشکیل شده است که به یک نوکلئوتید متصل است. گروه‌های آلی مختلف ممکن است به صورت کووالانس با اتم کبالت پیوند برقرار کرده و کوبالامین‌های مختلف را بسازند. داکسی آدنوزیل کوبالامین و متیل کوبالامین اشکال فعال ویتامین در انسان‌ها هستند. **سیانوکوبالامین**[1] و **هیدروکسوکوبالامین**[2] (هر دو قابل دسترس در مصارف درمانی) و سایر کوبالامین‌ها که در منابع غذایی یافت می‌شوند، به اشکال فعال تبدیل می‌گردند. منبع نهایی ویتامین B_{12} سنتز میکروبی است؛ این ویتامین توسط حیوانات یا گیاهان سنتز نمی‌شود. منبع مهم غذایی ویتامین B_{12} سنتز شده از میکروب‌ها، گوشت (به ویژه جگر)، تخم‌مرغ و محصولات لبنی می‌باشد. گاهی به ویتامین B_{12} **فاکتور خارجی**[3] گفته می‌شود تا بتوان آن را از **فاکتور داخلی**[4] که از معده ترشح شده و برای برداشت گوارشی ویتامین B_{12} رژیم غذایی لازم است، افتراق داد.

فارماکوکینتیک

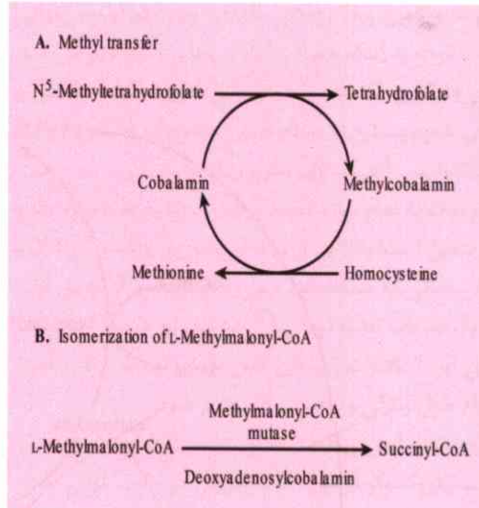
به‌طور متوسط رژیم غذایی در ایالات متحده روزانه حاوی ۳۰-۵ میکروگرم ویتامین B_{12} است که معمولاً ۵-۱ میکروگرم با آن جذب می‌شود. این ویتامین به میزان بسیار زیاد در کبد ذخیره شد و میانگین ذخیره تام آن در کبد ۵۰۰۰-۳۰۰۰ میکروگرم است. تنها مقدار ناچیزی از ویتامین B_{12} از ادرار و مدفوع دفع می‌شود. به علت نیاز روزانه به ویتامین B_{12} در حدود ۲ میکروگرم، در صورت توقف جذب این ویتامین، حدود ۵ سال طول می‌کشد تا میزان ذخیره‌شده از بین برود و فرد دچار کم‌خونی مگالوبلاستیک گردد. ویتامین B_{12} تنها بعد از ترکیب با فاکتور داخلی گلیکوپروتئینی که از سلول‌های کناری مخاط معده ترشح می‌شود، جذب می‌شود. فاکتور داخلی با ویتامین B_{12} آزاد شده از منابع غذایی در معده و دوازدهه ترکیب شده و کمپلکس فاکتور داخلی ـ ویتامین B_{12} سرانجام در انتهای ایلئوم از راه سیستم انتقال با گیرنده انتخابی جذب می‌گردد. کمبود ویتامین B_{12} در انسان‌ها، اغلب نتیجه سوء جذب ویتامین B_{12} یا به علت کمبود فاکتور داخلی ناشی از اختلال عملکرد مکانیسم ویژه جذب در انتهای ایلئوم است. فقر غذایی نادر است، اما در کسانی که فقط از گیاه استفاده می‌کنند و سالهاست گوشت، تخم‌مرغ و مواد لبنی نخورده‌اند، ممکن است بروز نماید.

به محض جذب، ویتامین B_{12} با اتصال به خانواده‌ای از گلیکوپروتئین‌های اختصاصی (ترانس کوبالامین I، II و III) به سلول‌های مختلف بدن منتقل می‌گردد. ویتامین B_{12} اضافی در کبد ذخیره می‌شود.

فارماکودینامیک

دو واکنش مهم آنزیمی در انسان به ویتامین B_{12} نیاز دارند (شکل ۲-۳۳). در یک مورد، متیل کوبالامین به عنوان یک واسطه در انتقال یک گروه متیل از N^5- متیل تتراهیدروفولات به هوموسیستئین و تشکیل متیونین به کار می‌رود (شکل ۲A-۳۳، شکل ۳-۳۳، بخش ۱). بدون ویتامین B_{12} تبدیل شکل اصلی فولات ذخیره‌ای و غذایی، N^5- متیل تتراهیدروفولات، به تتراهیدروفولات، پیش‌ساز کوفاکتورهای فولات، نمی‌تواند اتفاق بیفتد. در نتیجه کمبود ویتامین B_{12} سبب کمبود کوفاکتورهای فولات لازم برای واکنش‌های بیوشیمیایی دخیل در انتقال گروه‌های ۱ کربنه می‌شود. کمبود تتراهیدروفولات، از سنتز منابع کافی داکسی‌تیمیدیلات (dTMP) و پورین‌های لازم برای سنتز DNA در سلول‌های با تقسیم سریع جلوگیری می‌کند (شکل ۳-۳۳، بخش ۲). تجمع فولات به شکل N^5- متیل تتراهیدروفولات و به تبع آن کاهش کوفاکتورهای تتراهیدروفولاتی در اثر کمبود ویتامین B_{12} تحت عنوان "تله

1- Cyanocobalamine
2- Hydroxocobalamine
3- Extrinsic factor
4- Intrinsic factor



شکل ۲-۳۳. واکنش‌های آنزیمی که ویتامین B_{12} را مصرف می‌نمایند (برای جزئیات بیشتر متن را ببینید).

متیل فولات[1] خوانده می‌شود. این همان مسیر بیوشیمیایی است که متابولیسم ویتامین B_{12} و اسید فولیک را به هم مرتبط کرده و علت این که کم‌خونی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود ویتامین B_{12} می‌تواند با خوردن مقادیر زیادی اسید فولیک نسبتاً جبران می‌شود را توجیه می‌نماید. اسید فولیک با آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز به دی‌هیدروفولات احیا می‌گردد (شکل ۳-۳۳، بخش ۳) و بنابراین به عنوان یک منبع تتراهیدروفولات سنتز پورین‌ها مورد نیاز است و dTMP برای سنتز DNA به کار می‌رود.

کمبود ویتامین B_{12} به دلیل کاهش تشکیل متیل‌کوبالامین لازم برای تبدیل هوموسیستئین به میتونین سبب تجمع هوموسیستئین می‌شود (شکل ۳-۳۳، بخش ۱). افزایش هوموسیستئین سرم ممکن است برای تأیید تشخیص کمبود ویتامین B_{12} کمک‌کننده باشد (جدول ۲-۳۳). شواهدی از مطالعات مشاهده‌ای موجود است که نشان می‌دهد که هوموسیستئین افزایش یافته سرم، خطر بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک را افزایش می‌دهد. گرچه، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده کاهش معناداری را در حوادث قلبی عروقی (انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی) در بیمارانی که با مصرف مکمل ویتامین، هوموسیستئین سرمشان پایین آمده بود، نشان نداده است.

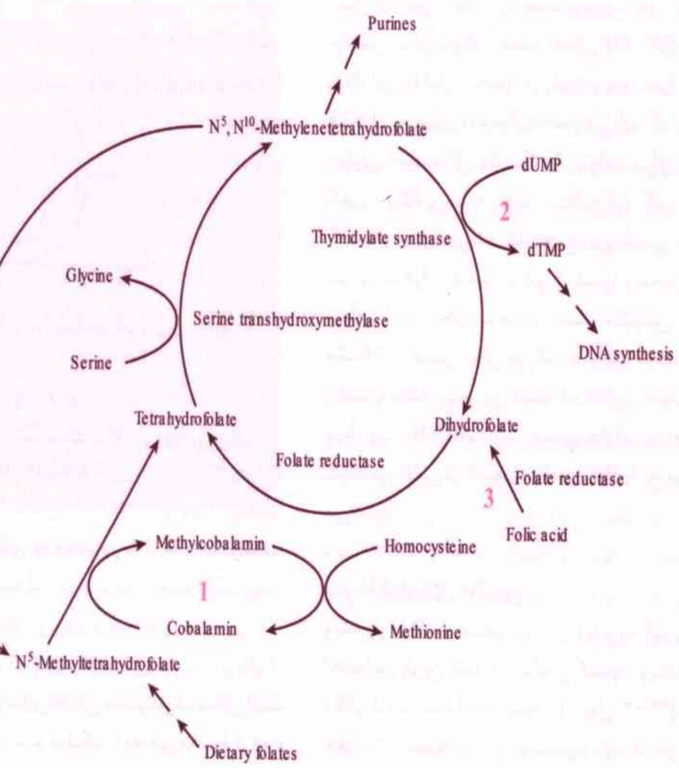
واکنش دیگری که به ویتامین B_{12} نیاز دارد، ایزومریزاسیون متیل مالونیل ـ کوآ[2] به سوکسینیل ـ کوآ[3] توسط آنزیم متیل مالونیل ـ کوآ موتاز[4] است (شکل ۲B-۳۳). در کمبود ویتامین B_{12}، این واکنش انجام نمی‌شود و سوبسترا، متیل مالونیل ـ کوآ، مانند اسید متیل مالونیک تجمع می‌یابد. افزایش غلظت سرمی و ادراری اسید متیل مالونیک می‌تواند برای تأیید از تشخیص کمبود ویتامین B_{12} مورد استفاده قرار گیرد (جدول ۲-۳۳). در گذشته، تصور می‌شد که تجمع غیرطبیعی متیل مالونیل ـ کوآ سبب تظاهرات عصبی ناشی از کمبود ویتامین B_{12} می‌گردد، ولی شواهد اخیر، تخریب مسیر سنتز متیونین را به عنوان علت مشکلات عصبی بیان می‌کند. با وجود توجیه بیوشیمیایی آسیب عصبی، نکته مهم این است که تجویز اسید فولیک در کمبود ویتامین B_{12} از تظاهرات عصبی جلوگیری نخواهد کرد، اگرچه کم‌خونی ناشی از کمبود ویتامین B_{12} را به میزان زیادی تصحیح می‌نماید.

فارماکولوژی بالینی

ویتامین B_{12} به منظور درمان یا پیشگیری تجویز می‌شود. اختصاصی‌ترین تظاهر بالینی کمبود ویتامین B_{12}، کم‌خونی مگالوبلاستیک ماکروسیتیک (جدول ۲-۳۳)، که اغلب با لکوپنی خفیف تا متوسط یا ترومبوسیتوپنی (یا هر دو) همراه است و یک نوع پرسلولی اختصاصی مغز استخوان با تجمع اریتروئید مگالوبلاستیک و سایر سلول‌های پیش‌ساز، است. سندرم عصبی مرتبط با کمبود ویتامین B_{12}، معمولاً با پارستزی اعصاب محیطی (گزگز انتهای اندام‌ها) منجر به اسپاسم، آتاکسی و سایر اختلالات سیستم عصبی مرکزی، همراه است. اصلاح کمبود ویتامین B_{12} پیشرفت بیماری عصبی را متوقف می‌کند، اما ممکن است نشانه‌های عصبی به‌طور کامل رفع نشده و برای چندین ماه باقی بماند. اگرچه بیشتر بیماران مبتلا به اختلالات عصبی ناشی از کمبود ویتامین B_{12}، که در ابتدا مراجعه می‌کنند، دچار کم‌خونی مگالوبلاستیک هستند، ولی گاه بیمارانی هم یافت می‌شوند که مشکلات خونی ندارند.

در افرادی که کم‌خونی مگالوبلاستیک تشخیص داده می‌شود باید مشخص شود که کمبود ویتامین B_{12} موجب بیماری شده است یا اسید فولیک (سایر علل کم‌خونی مگالوبلاستیک بسیار نادر است). این امر با اندازه‌گیری سطوح سرمی این ویتامین‌ها میسر می‌شود. آزمون شیلینگ[5] برای اندازه‌گیری جذب و دفع ادراری ویتامین B_{12} نشاندار با (رادیواکتیو) است،

1- Methylfolate trap
2- Methylmalonyl-CoA
3- Succinyl-CoA
4- Methylmalonyl-CoA mutase
5- Schilling test



شکل ۳-۳۳. واکنش‌های آنزیمی که فولات‌ها را استفاده می‌کنند. **بخش ۱** واکنش وابسته به ویتامین B_{12} نشان می‌دهد که اجازه می‌دهد فولات‌های موجود در رژیم غذایی در خزانه کوفاکتور تتراهیدروفولات وارد شوند و در کمبود ویتامین B_{12} تبدیل به "تله فولات" شوند. **بخش ۲** چرخه dTMP را نشان می‌دهد. **بخش ۳** مسیری که به وسیله آن فولیک اسید وارد خزانه کوفاکتور تتراهیدروفولات می‌شود. پیکان‌های پی در پی، مسیرهای دارای بیش از یک مرحله را نشان می‌دهد. dUMP= دئوکسی‌یوریدین مونوفسفات.

می‌تواند به منظور شناسایی بیشتر مکانیسم سوء جذب ویتامین B_{12} زمانی که علت کم‌خونی مگالوبلاستیک تشخیص داده شود، به کار گرفته شود.

شایع‌ترین علل کمبود ویتامین B_{12} عبارت است از: کم‌خونی پرنشیوز[1]، برداشتن قسمتی از معده یا کل آن و شرایطی که انتهای ایلئوم را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد مثل سندرم‌های سوء جذب، بیماری التهابی روده یا برداشتن قسمتی از روده کوچک.

کم‌خونی پرنشیوز (کشنده)، به علت عدم ترشح فاکتور داخلی از سلول‌های مخاطی معده روی می‌دهد. بیماران مبتلا به کم‌خونی پرنشیوز، دچار آتروفی معده هستند و قادر به ترشح فاکتور داخلی (و همچنین اسید کلریدریک) نیستند. این بیماران به‌طور رایج آنتی‌بادی‌هایی علیه فاکتور داخلی تولید می‌کنند. آزمون شیلینگ جذب کاهش یافته ویتامین B_{12} نشاندار را نشان می‌دهد که با تجویز فاکتور داخلی به همراه آن تصحیح می‌شود؛ چراکه این ویتامین بعد از این اصلاح می‌تواند به‌طور طبیعی جذب شود.

کمبود ویتامین B_{12} در صورت صدمه به انتهای ایلئوم، محل جذب کمپلکس ویتامین B_{12} ـ فاکتور داخلی، نیز روی می‌دهد. زمانی که ایلئوم دچار بیماری التهابی روده است یا زمانی که ایلئوم تحت عمل جراحی برداشته می‌شود، در این شرایط ویتامین B_{12} نشاندار در آزمون شیلینگ حتی در صورت افزودن فاکتور داخلی نیز جذب نمی‌شود. موارد نادر کمبود ویتامین B_{12} در کودکان، ثانویه به نقایص مادرزادی فاکتور داخلی یا نقایص مناطق گیرنده

1- Pernicious anemia

مجموعه ویتامین B_{12} ـ فاکتور داخلی موجود در ایلئوم انتهایی است. با توجه به اینکه همراه با ایزوتوپ‌های رادیواکتیو می‌باشد. به‌طور جایگزین یک قسمت برای آنتی‌بادی فاکتور داخلی و افزایش هموسیستئین و سطح متیل مالونیک (شکل ۲-۳۳) جهت تشخیص آنمی بدخیم ضروری است.

نزدیک به تمام موارد کمبود ویتامین B_{12} به علت سوء جذب این ویتامین است؛ بنابراین برای درمان، تزریق ویتامین B_{12} لازم است. بیمارانی که مستعد عود بیماری هستند بعد از تزریق اولیه B_{12}، باز هم باید تحت درمان قرار بگیرند. به هر حال در بیشتر بیماران این اختلالات زمینه‌ای قابل درمان نیست و لازم است در تمام طول زندگی ویتامین B_{12}، تجویز شود.

ویتامین B_{12} به‌صورت سیانوکوبالامین یا هیدروکسوکوبالامین تزریقی در دسترس است. هیدروکسوکوبالامین ارجح است، چراکه بیشتر به پروتئین متصل شده و بنابراین طی مدت طولانی‌تری در خون باقی می‌ماند. درمان اولیه باید حاوی ۱۰۰۰-۱۰۰ میکروگرم ویتامین B_{12} باشد که روزانه یا یک روز در میان به روش داخل عضلانی به مدت ۲-۱ هفته، جهت بازیابی ذخایر بدن انجام می‌گیرد. درمان نگهدارنده شامل ۱۰۰۰-۱۰۰ میکروگرم از طریق عضلانی یک بار در هر ماه در طول زندگی است. اگر اختلالات عصبی بروز کرده باشد، باید دوز نگهدارنده را هر ۲-۱ هفته یک بار برای ۶ ماه، قبل از آغاز دوز ماهانه اعمال نمود. از مخلوط خوراکی ویتامین B_{12}، فاکتور داخلی و عصاره کبدی نباید در درمان کمبود ویتامین B_{12} استفاده شود؛ اگرچه معمولاً دوزهای خوراکی ۱۰۰۰ میکروگرم ویتامین B_{12} به‌طور روزانه برای درمان بیماران مبتلا به کم‌خونی پرنشیوز که از تزریق امتناع می‌کنند و تحمل آن را ندارند، کفایت می‌کند. پس از رفع کم‌خونی پرنشیوز متعاقب درمان با ویتامین B_{12}، تزریقی این ویتامین را می‌توان از طریق داخل بینی به‌صورت اسپری یا ژل ادامه داد.

اسید فولیک

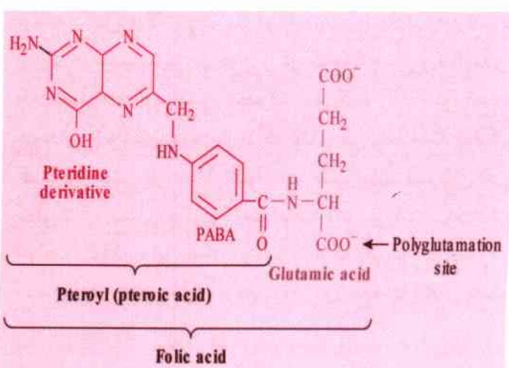
اشکال احیا شده اسید فولیک برای واکنش‌های بیوشیمیایی ضروری مورد نیاز است و پیش‌سازهای سنتز اسیدهای آمینه، پورین‌ها و DNA را مهیا می‌سازد. کمبود فولات شایع است اگرچه کمبود آن به راحتی با تجویز اسید فولیک برطرف می‌گردد. پیامد کمبود فولات ممکن است فراتر از مشکل کم‌خونی باشد چرا که کمبود فولات یکی از علت‌های ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادان تازه متولد شده است و نقش مهمی را در بروز بیماری عروقی برعهده دارد (مطلب موجود در کادر را ببینید: مکمل اسید فولیک: مسأله سلامت عمومی).

شیمی

اسید فولیک (پترویل گلوتامیک اسید[1]) ترکیبی از یک هتروسیکل (پتریدین)، پاراآمینوبنزوئیک اسید و گلوتامیک اسید است (شکل ۴-۳۳). تعداد زیادی گلوتامیک اسید ممکن است به بخش پترویل مولکول بچسبند و مونوگلوتامات‌ها، تری‌گلوتامات‌ها یا پلی‌گلوتامات‌ها را تشکیل دهند. فولیک اسید می‌تواند به دی‌هیدروفولیک اسید احیا شود که این واکنش با آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز ("فولات ردوکتاز") کاتالیز می‌گردد (بخش ۳۰، شکل ۳-۳۳). در پی آن تتراهیدروفولات به کوفاکتورهای فولاتی تبدیل می‌گردد و واحدهای ۱ کربنه را به نیتروژن شماره ۵، نیتروژن شماره ۱۰ یا هر دو جایگاه منتقل می‌سازد. (شکل ۳-۳۳). کوفاکتورهای فولاتی طی واکنش‌های مختلف آنزیمی دچار تبدیلات داخلی شده و عمل بیوشیمیایی مهم دادن واحدهای تک کربنه در سطوح مختلف اکسیداسیون را به عهده دارند. در بیشتر آنها، تتراهیدروفولات بازسازی شده و دوباره در دسترس قرار می‌گیرد.

فارماکوکینتیک

رژیم غذایی در ایالات متحده، روزانه، به‌طور میانگین حاوی ۷۰۰-۵۰۰ میکروگرم فولات است که معمولاً ۲۰۰-۵۰ میکروگرم از آن بسته به احتیاجات متابولیکی جذب می‌گردد. خانم‌های باردار ممکن است روزانه حدود ۴۰۰-۳۰۰ میکروگرم



شکل ۴-۳۳. ساختمان اسید فولیک.

1- Pteroylglutamic acid

مکمل اسید فولیک: مسأله بهداشت عمومی

از ژانویه ۱۹۹۸، در ایالات متحده و کانادا، کلیه محصولات تهیه شده از غلات، با اسید فولیک غنی می‌شوند، این قانون FDA موجب شد که نقص مادرزادی لوله عصبی[1] (NTDها) کاهش یابد. مطالعات اپیدمیولوژی، ارتباط بین کمبود اسید فولیک در مادر و NTDها مثل شکاف نخاعی و آننسفالی (عدم تشکیل مغز) را در نوزادان نشان می‌دهد. این توصیه FDA با هدف افزایش سطح سلامت جامعه برای تعداد زیادی از زنان در ایالات متحده صورت گرفت که تحت مراقبت‌های دوران بارداری نبودند و یا از اهمیت مصرف اسید فولیک در پیشگیری از نقایص مادرزادی در نوزادان خودآگاه نبودند. پژوهش‌های مشاهده‌ای در آمریکا و دیگر کشورها در مصرف حبوبات حاوی فولیک اسید، نشان داده است که مصرف تکمیلی با کاهشی قابل‌توجه (۲۵-۲۰٪) در میزان NTD همراه بوده است. پژوهش‌های مشاهده‌ای همچنین نشان می‌دهند که میزان دیگر انواع آنومالی‌های مادرزادی (قلب و دهانی صورتی)، بعد از شروع مصرف مکمل کاهش یافته‌اند.

ممکن است اثر مفید دیگری نیز در بزرگسالان وجود داشته باشد. N^5- متیل تتراهیدروفولات برای تبدیل هوموسیستئین به میتونین ضروری است (شکل ۳-۳۳ و شکل ۳-۳۳، بخش ۱). اختلال در سنتز N^5- متیل تتراهیدروفولات باعث افزایش غلظت سرمی هوموسیستئین می‌گردد. با اطلاعاتی که از منابع مختلف به دست آمده گمان می‌رود، ارتباط مثبتی بین هوموسیستئین افزایش یافته در سرم و بیماری‌های انسدادی عروق مثل بیماری و حمله ایسکمیک قلب وجود داشته باشد. اطلاعات بالینی تخمین می‌زند که برنامه مکمل فولات وضعیت فولات را بهبود بخشیده و شیوع ازدیاد هوموسیستئین در خون را در جمعیت مسن و سالمندی که مکمل‌های ویتامینی مصرف نمی‌کنند را کاهش دهد. همچنین شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند اسید فولیک کافی، از بدن در مقابل انواع سرطان نظیر سرطان‌های کولورکتال، پستان و گردن رحم محافظت می‌کند. برخلاف شواهد متناقض، این امکان وجود دارد که افزایش در مصرف اسید فولیک خطر بیماری‌عروقی را در این جمعیت کاهش دهد.

هر چند مکمل‌های اسید فولیک طی بارداری فواید بالقوه‌ای دارند، اما نیاز به اسید فولیک در غلات بحث‌انگیز است. همان طور که در متن توضیح داده شد، با خوردن اسید فولیک، کم‌خونی ناشی از کمبود ویتامین B_{12} به‌طور نسبی یا کامل مرتفع می‌گردد. ولی مکمل‌های اسید فولیک از آسیب بالقوه غیرقابل برگشت عصبی ناشی از کمبود ویتامین B_{12} جلوگیری نمی‌کنند. افرادی که کم‌خونی پرنیشیوز و سایر فرم‌های کمبود ویتامینی B_{12} دارند، معمولاً شناسایی می‌شوند؛ چون نشانه و علامت‌های کم‌خونی قبل از نشانه‌های عصبی بروز می‌کند. کسانی که با تجویز مکمل‌های اسید فولیک مخالف هستند می‌گویند که افزایش خوردن اسید فولیک در جمعیت مردم، کمبود ویتامین B_{12} را مخفی می‌کند و موجب شیوع بیماری عصبی در جمعیت مسن می‌گردد. از سوی دیگر سالیانه در ایالات متحده تقریباً ۴۰۰۰ مورد بارداری شامل ۲۵۰۰ تولد زنده تحت‌تأثیر نقایص لوله عصبی قرار دارد. در عوض تخمین زده می‌شود بیش از ۱۰ درصد از جمعیت مسن در ایالات متحده یا چندین میلیون نفر در معرض خطر مشکلات عصبی روانی ناشی از کمبود ویتامین B_{12} قرار دارند. با توجه به این مباحث، FDA در یک سطح هر چند پایین مکمل اسید فولیک را توصیه می‌کند. براساس کارآزمایی‌های بالینی و آینده‌نگر این نگرانی وجود دارد که افزایش سطح اسید فولیک موجب افزایش خطر بروز برخی از بیماری‌ها نظیر سرطان کولورکتال می‌شود. تحقیقات بیشتری نیاز است تا به‌طور دقیقی سطح مطلوب اسید فولیک لازم برای غنی‌سازی غذاها را تعیین نموده و میزان مطلوب برای توصیه به منظور استفاده در مکمل‌ها را در جمعیت‌ها و گروه‌های مختلف بیان کند. در حال حاضر شواهدی وجود دارد که سطوح فعلی فولیک اسید تکمیلی در آمریکا، مقادیر قابل‌توجهی از آنمی‌های همراه ویتامین B_{12} را پوشش نداده و این بحث وجود دارد که در کوششی برای کاهش بیشتر میزان NTDها، مقادیر اسید فولیک تکمیلی حبوبات را افزایش دهند.

1- Neural tube defect (NTD)

اسید فولیک جذب کنند. اشکال مختلفی از اسید فولیک در طیف وسیعی از بافت‌های گیاهان و حیوانات وجود دارد. غنی‌ترین منابع، مخمر، جگر، قلوه و سبزیجات سبز رنگ هستند. به‌طور طبیعی ۲۰–۵ میلی‌گرم از فولات‌ها در کبد و سایر بافت‌ها ذخیره می‌گردند. فولات‌ها از طریق ادرار و مدفوع دفع می‌شوند و نیز توسط کاتابولیسم تجزیه می‌شوند، از این‌رو به دنبال کاهش مصرف، ظرف چند روز سطوح سرمی آنها کاهش می‌یابد. به دلیل آنکه ذخایر فولات بدن به نسبت کم بوده و نیاز روزانه بالاست، کمبود اسید فولیک و کم‌خونی مگالوبلاستیک طی ۶–۱ ماه بعد از عدم مصرف اسید فولیک (بسته به شرایط تغذیه‌ای بیمار و سرعت در دسترس قرارگیری فولات) می‌تواند بروز یابد.

اسید فولیک دست نخورده فوراً و کاملاً در ابتدای ژوژنوم جذب می‌شود. به هر حال فولات‌های رژیم غذایی عمدتاً شامل پلی‌گلوتامات تشکیل شده از N^5- متیل تتراهیدروفولات هستند. قبل از جذب بخش گلوتامیکی همه گلوتامات‌ها (به جز یکی از آنها) نخست باید با آنزیم α–۱–گلوتامیل ترانسفراز ("کونژوگاز[1]") موجود در حاشیه پرزهای مخاط روده هیدرولیز شود. مونوگلوتامات N^5- متیل تتراهیدروفولات، سپس با انتقال فعال و انتشار به داخل خون انتقال می‌یابد و سپس در تمام بدن توزیع می‌شود. در داخل سلول، N^5- متیل تتراهیدروفولات طی واکنش دمتیلاسیون که به ویتامین B نیاز دارد به تتراهیدروفولات تبدیل می‌گردد (شکل ۳–۳۳، بخش ۱).

فارماکودینامیک

کوفاکتورهای تتراهیدروفولاتی در واکنش‌های انتقال ۱ تک کربنه شرکت می‌کنند. برطبق توضیح پیشین در مبحث ویتامین B_{12}، یکی از این واکنش‌های مهم، dTMP مورد نیاز جهت سنتز DNA را تولید می‌کند. در این واکنش آنزیم تیمیدیلات سنتاز، انتقال واحد تک کربنه از N^5، N^{10}- متیلن تتراهیدروفولات به دزاکسی‌یوریدین مونوفسفات (dUMP) را برای تشکیل dTMP کاتالیز می‌کند (شکل ۳–۳۳، بخش ۲). برخلاف تمام واکنش‌های آنزیمی دیگری که از کوفاکتورهای فولاتی استفاده می‌شود، در این واکنش، کوفاکتور به دی‌هیدروفولات اکسید می‌شود و برای هر مول از dTMP تولید شده، ۱ مول تتراهیدروفولات مصرف می‌شود. در بافت‌های با تکثیر سریع، مقادیر قابل توجهی تتراهیدروفولات در این واکنش مصرف می‌شود. برای سنتز مداوم DNA به بازسازی مداوم تتراهیدروفولات با احیای دی‌هیدروفولات نیاز است که آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز آن را کاتالیز می‌کند. بنابراین تتراهیدروفولات تولید شده، می‌تواند دوباره کوفاکتور N^5، N^{10}- متیلن تتراهیدروفولات را با عمل سرین ترانس هیدروکسی‌متیلاز تشکیل دهد و در نتیجهٔ سنتز dTMP ادامه می‌یابد. فعالیت‌های ترکیبی کاتالیزی dTMP سنتاز، دی‌هیدروفولات ردوکتاز و سرین ترانس هیدروکسی متیلاز را چرخه ساخت *dTMP*[2] می‌نامند. آنزیم‌های موجود در چرخه dTMP اهداف دو داروی ضدسرطان هستند؛ متوترکسات که دی‌هیدروفولات ردوکتاز را مهار می‌کند و متابولیتی از ۵–فلوئورواوراسیل که تیمیدیلات سنتاز را بلوک می‌نماید (فصل ۵۴ را ببینید).

کوفاکتورهای تتراهیدروفولات در چندین واکنش ضروری دیگر نیز شرکت می‌کنند. N^5 ـ متیلن تتراهیدروفولات مورد نیاز واکنش وابسته به ویتامین B_{12} ایست که متیونین را از هوموسیستئین تولید می‌کند (شکل ۲A–۳۳؛ شکل ۳–۳۳، بخش ۱) به علاوه، کوفاکتورهای تتراهیدروفولاتی، دهنده واحدهای تک کربنه طی سنتز پورین‌های ضروری در بدن هستند. در این واکنش‌ها، تتراهیدروفولات، بازسازی شده و می‌تواند دوباره وارد ذخایر کوفاکتوری تتراهیدروفولاتی گردد.

فارماکولوژی بالینی

کمبود فولات باعث کم‌خونی مگالوبلاستیک می‌شود که به‌طور میکروسکوپی قابل تمایز از کم‌خونی ناشی از کمبود ویتامین B_{12} نیست (بالا را ببینید). هر چند کمبود فولات سبب سندرم عصبی که در کمبود ویتامین B_{12} ایجاد می‌شود، نمی‌گردد. در بیماران مبتلا به کم‌خونی مگالوبلاستیک، وضعیت فولات را می‌توان با تعیین سطح سرمی فولات یا سطح فولات گلبول‌های قرمز خون تعیین نمود. سطح فولات گلبول‌های قرمز خون اغلب ارزش تشخیصی بیشتری از سطح سرمی دارد، چرا که سطوح سرمی فولات لحظه‌ای است و لزوماً منعکس‌کننده سطوح بافتی نیست.

کمبود اسید فولیک، اغلب به علت جذب ناکافی فولات در رژیم غذایی است. بیشتر بیماران وابسته به الکل و بیماران کبدی کمبود اسید فولیک دارند که به علت تغذیه اندک و کاهش ذخایر کبدی فولات است. خانم‌های باردار و بیماران مبتلا به کم‌خونی همولیتیک، به فولات بیشتری نیاز دارند و ممکنست دچار کمبود اسید فولیک شوند؛ به ویژه اگر از رژیم‌های غذایی دریایی استفاده کنند. شواهد نشان داده است که کمبود اسید فولیک مادر در نقایص لوله عصبی جنین نقش دارد (مطلب داخل کادر مکمل اسید فولیک، مسأله بهداشت عمومی را ببینید). بیماران مبتلا به سندرم سوء جذب نیز اغلب دچار کمبود اسید فولیک هستند.

1- Conjugase
2- dTMP synthesis cycle

بیمارانی که نیاز به دیالیز کلیوی دارند (چراکه فولات‌ها از پلاسما در طی عمل دیالیز پاک می‌شوند) نیز دچار کمبود اسید فولیک می‌گردند.

کمبود اسید فولیک بر اثر داروها نیز می‌تواند اتفاق بیفتد. متوترکسات و در حد کمتری، تری‌متوپریم و پری‌متامین، دی‌هیدروفولات ردوکتاز را مهار می‌کنند و ممکن است باعث کمبود در کوفاکتورهای فولاتی و سرانجام بروز کم‌خونی مگالوبلاستیک شوند. درمان طولانی‌مدت با فنی‌توئین ممکن است سبب کمبود فولات شده اما به صورت نادری سبب کم‌خونی مگالوبلاستیک است.

نیاز به تجویز تزریقی اسید فولیک به‌ندرت اتفاق می‌افتد، چون اسید فولیک خوراکی به خوبی جذب می‌شود. حتی در بیماران با علایم سوء جذب، یک دوز ۱ میلی‌گرمی اسید فولیک خوراکی روزانه برای رفع کم‌خونی مگالوبلاستیک، ذخیره سطوح طبیعی فولات سرم و بازسازی ذخایر فولات بدن، تقریباً برای تمام بیماران کافی است. درمان تا برطرف‌شدن علت کمبود و اصلاح آن باید ادامه یابد. درمان ممکن است به‌طور نامشخص برای بیماران با سوء جذب یا عدم کفایت تغذیه‌ای مورد نیاز باشد. مکمل اسید فولیک برای جلوگیری از کمبود اسید فولیک باید در بیماران در معرض خطر مثل خانم‌های باردار، بیماران مبتلا به الکلیسم، کم‌خونی همولیتیک، بیماری کبدی یا بیماری‌های جدی پوست و بیماران تحت دیالیز کلیه، تجویز شود.

■ عوامل رشد خون‌ساز

عوامل رشد خون‌ساز، هورمون‌های گلیکوپروتئینی هستند که تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز خون‌سازی موجود در مغز استخوان را تنظیم می‌کند. اولین فاکتورهای رشدی که شناسایی شدند فاکتورهای محرک کولونی نامیده شدند، چون قادر بودند رشد کلونی‌های سلول‌های مختلف مغز استخوان را در محیط در شیشه تحریک کنند. بسیاری از این فاکتورهای رشد، خالص و کلون شده‌اند و مطالعات فراوانی درباره اثر آنها روی خونسازی انجام شده است. مقدار کافی از فاکتورهای رشد برای استفاده بالینی با فن‌آوری نوترکیبی DNA تولید شده است.

از میان فاکتورهای رشد خون‌ساز شناخته شده، **اریتروپویتین[1] (اپوئتین آلفا[2]) و اپوئتین بتا[3]، فاکتور تحریک‌کننده کلونی گرانولوسیت[4] (G-CSF)، فاکتور تحریک‌کننده کلونی گرانولوسیت ـ ماکروفاژ[5] (GM-CSF) و اینترلوکین 11 (IL-11)**، و آگونیست‌های گیرنده ترومبوپوئیتین (رومی‌پلوستین[6] و الترومبوپاگ) در مصارف بالینی استفاده می‌شوند.

فاکتورهای رشد خون‌ساز و داروهایی که اثرات آنها را تقلید می‌کنند، اثرات پیچیده روی عملکرد طیف وسیعی از انواع سلول‌ها حتی سلول‌های غیرخونی دارند. فواید آنها در سایر زمینه‌های پزشکی، به ویژه داروهای ضدسرطان و ضدالتهاب قوی نیز مطالعه شده است.

اریتروپویتین

شیمی و فارماکوکینتیک

اریتروپویتین، یک گلیکوپروتئین ۳۹-۳۴ کیلودالتونی، اولین فاکتور رشد خون‌سازی جدا شده در انسان است که ابتدا از ادرار بیماران با کم‌خونی شدید خالص‌سازی شد. اریتروپویتین نوترکیب انسانی (rHuEPO، اپوئتین آلفا) از یک سیستم سلولی پستانداران تولید می‌شود. بعد از تجویز داخل وریدی، نیمه عمر سرمی اریتروپوییتین، در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی ۱۳-۴ ساعت است و با دیالیز از خون پاک نمی‌شود. این ماده در واحدهای بین‌المللی (IU) اندازه‌گیری می‌شود. داربپویتین آلفا شکل تعدیل یافته اریتروپویتین می‌باشد که به‌عنوان نتیجه‌ای از تغییرات در آمینواسیدها، بسیار گلیکوزیله‌تر می‌باشد. داربپویتین آلفا نیمه عمری ۳-۲ برابر طولانی‌تر از اپویتین آلفا دارد. متوکسی پلی‌اتیلن اپویتین بتا، ایزوفرمی از اریتروپویتین است که به‌صورت کووالانسی به پلی‌مر بلند پلی‌اتیلن گلیکول چسبیده است. این فرآورده نوترکیب طولانی اثر به‌صورت تک‌دوز با فاصله‌های دو هفته‌ای یا ماهیانه به کار می‌رود در حالی که اپویتین آلفا همواره سه بار در هفته و داربپویتین یک بار در هفته استفاده می‌شود.

فارماکودینامیک

اریتروپویتین، تکثیر و تمایز اریتروئید را با تداخل با گیرنده‌های اریتروپویتین روی پیش‌ساز گلبول قرمز، تحریک می‌کند. گیرنده اریتروپویتین یک عضو از خانواده بزرگ JAK/STAT گیرنده‌های سیتوکینی است که در فسفریلاسیون پروتئینی و فعال‌سازی فاکتور ترجمه برای تنظیم عملکرد سلولی استفاده می‌شود (فصل ۲ را ببینید). اریتروپویتین، باعث القاء آزادسازی رتیکولوسیت‌ها از مغز استخوان نیز می‌شود. اصولاً اریتروپویتین درون‌زاد در کلیه تولید می‌شود. در پاسخ به هیپوکسی بافت، اریتروپویتین بیشتری

1- Erythropoietin
2- Epoetin alfa
3- Epoetin beta
4- Erythropoietin
5- Erythropoietin
6- Romiplostim

جدول ۴-۳۳ مصارف بالینی فاکتورهای رشد خونساز و عواملی که اعمال آنها را تقلید می‌کنند

فاکتور رشد خونساز	وضعیت بالینی که درمان یا از آن پیشگیری می‌شود	دریافت‌کنندگان
اریتروپویتین، داربوپویتین آلفا	کم‌خونی	بیماران با نارسایی مزمن کلیه بیماران مبتلا به HIV تحت درمان با زیدووودین بیماران سرطانی که با شیمی‌درمانی سرکوب‌کننده مغز استخوان تحت درمانند بیمارانی که قرار است تحت جراحی انتخابی غیرقلبی، غیرعروقی قرار گیرند
فاکتور تحریک کننده کولونی گرانولوسیت (G-CSF) فیلگراستیم فاکتور تحریک‌کننده‌کولونی گرانولوسیت ـ ماکروفاژ (GM-CSF) سارگراموستیم	نوتروپنی	بیماران مبتلا به سرطان که دچار سرکوب مغز استخوان ناشی از شیمی‌درمانی سرطان می‌شوند با نوتروپنی مزمن شدید
	پیوند سلول‌های بنیادی و مغز استخوان	بیماران با بدخیمی‌های غیرمیلوئید یا سایر شرایط که با پیوند سلول‌های بنیادی و مغز استخوان قابل درمان است
	به حرکت درآوردن سلول‌های اجدادی خون محیطی (PBPCs)	اهداءکنندگان سلول بنیادی برای پیوند آلوژنیک یا اتولوگ
اینترلوکین -۱۱ (IL-11 اُپرلوکین)	ترومبوسیتوپنی	بیماران با بدخیمی‌های غیرمیلوئید که شیمی‌درمانی سرکوب کننده مغز استخوان دریافت می‌کنند
رُمیلوستیم التروموبوپاگ	ترومبوسیتوپنی	بیماران با پورپورا ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک

با یک سرعت افزوده نسخه‌برداری ژن اریتروپویتین تولید می‌گردد. این امر باعث اصلاح کم‌خونی می‌گردد، به شرطی که پاسخ مغز استخوان به واسطه کمبودهای تغذیه‌ای گلبول قرمز (و به ویژه فقر آهن)، اختلالات اولیه مغز استخوان (مطالب بعدی را ببینید) یا سرکوب مغز استخوان به واسطه داروها یا بیماری‌های مزمن مختل نشده باشد.

به‌طور طبیعی، یک ارتباط معکوس بین سطح هماتوکریت یا مهموگلوبین و سطح اریتروپویتین سرم وجود دارد. در افرادی که کم‌خونی ندارند، سطح سرمی اریتروپویتین کمتر از ۲۰IU/L است. چنانچه سطوح هماتوکریت و هموگلوبین پایین بیفتد و کم‌خونی شدیدتر شود، سطح اریتروسیت سرم به‌طور لگاریتمی بالا می‌رود. بیماران مبتلا به کم خونی‌های به نسبت شدید معمولاً سطوح اریتروپویتینی در محدوده ۱۰۰-۵۰۰IU/L دارند و بیماران مبتلا به کم خونی‌های شدید ممکنست سطوح چند هزار واحد بر لیتر داشته باشند. مهم‌ترین استثنا برای این رابطه معکوس، کم‌خونی ناشی از نارسایی مزمن کلیوی است. در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی، سطوح اریتروپویتین معمولاً پایین است چون کلیه‌ها نمی‌توانند فاکتور رشد تولید کنند. این بیماران به درمان با اریتروپویتین برون‌زاد پاسخ می‌دهند. در مهم‌ترین اختلالات مغز استخوان (کم‌خونی آپلاستیک، لوکمی، اختلالات تکثیر سلول‌های مغز استخوان و عدم تکثیر سلول‌های مغز استخوان[1] و غیره) و کم‌خونی ثانویه تغذیه‌ای، سطوح اریتروپویتین درون‌زاد بالاست و بنابراین شباهت کمتری به پاسخ اریتروپویتین برون‌زاد وجود دارد (اما مطالب بعدی را ببینید).

فارماکولوژی بالینی

دسترسی به عوامل تحریک‌کننده اریتروپویز (ESAs) اطمینان خاطری برای بیماران مبتلا به انواع کم‌خونی ایجاد کرده است (جدول ۴-۳۳). ESAها سطح هماتوکریت و هموگلوبین را همزمان بهبود بخشیده و اغلب نیاز به انفوزیون خون در این بیماران را از بین می‌برند و شاخص‌های کیفیت زندگی را به خوبی ارتقا می‌دهند. ESAs به‌صورت معمول در درمان کم‌خونی ثانوی به بیماری مزمن کلیوی به کار می‌رود. در بیمارانی که با ESA

1- Myeloproliferative and myelodysplastic disorders

درمان می‌شوند افزایش تعداد رتیکولوسیت‌ها معمولاً در عرض ۱۰ روز و افزایش سطح هماتوکریت و هموگلوبین طی ۶-۲ هفته مشاهده می‌شود. دوزاژ ESAs جهت حفظ سطح هموگلوبین حداکثر تا ۱۲-۱۰ گرم در دسی‌لیتر، نه بیش از آن، به کار می‌رود. برای حمایت از خونسازی افزایش یافته، تقریباً همهٔ بیماران با بیماری مزمن کلیوی نیاز به مکمل آهن خوراکی یا تزریقی دارند. مکمل‌های فولات نیز در برخی بیماران لازم است.

در بیماران انتخابی، اریتروپویتین کاهش نیاز به انتقال گلبول‌های قرمز خون در بیماران مبتلا به سرطان تحت درمان با داروهای شیمی‌درمانی که سطح هموگلوبین آنها کمتر از ۱۰g/dL به کار می‌رود. همچنین در بیماران مبتلا به سندرم میلودیسپلاتیک کم‌خطر و کم‌خونی نیازمند ترانسفوزیون سلول‌های خونی استفاده می‌شود. در بیمارانی که سطوح پایین سرمی اریتروپویتین نسبت به کم‌خونی آنها بی‌تناسب است نیز، پاسخ درمانی بالاست. بیمارانی که سطح اریتروپویتین درون‌زاد آنها کمتر از ۱۰۰IU/L است،بهترین شانس پاسخ را دارند اگرچه در بیمارانی با سطح اریتروپویتین ۵۰۰-۱۰۰IU/L، نیز گاه پاسخ به درمان مشاهده می‌شود. متوکسی‌پلی‌اتیلن گلیکول اپویتین بتا نباید برای درمان کم‌خونی ناشی از شیمی‌درمانی سرطان به کار رود، زیرا یک مطالعه بالینی تعداد مرگ‌های قابل ملاحظه و بیشتری را نزد بیمارانی که این شکل از اریتروپویتین را دریافت می‌کردند، یافته است.

اریتروپوئیتین یکی از داروهای مورد مصرف غیرقانونی است که در ورزشکاران جهت افزایش کارایی کاربرد دارد. سایر روش‌ها نظیر ترانسفیوژن اتولوگ سلول‌های قرمز خونی یا مصرف آندروژن‌ها جهت افزایش هموگلوبین کاربرد دارد. دوپینگ خونی همچنان به عنوان یک چالش جدی است که به صورت روتین در ورزشکاران مورد تست قرار می‌گیرد.

سمیت

رایج‌ترین عارضه جانبی اریتروپوئتین پرفشاری خون و اختلالات ترومبوتیک است. ESAs خطر مشکلات قلبی و عروقی را افزایش می‌دهد. اختلالات ترومبوتیک، سکته و مرگ و میر در مطالعات کلینیکی هنگامی که جهت حمایت از سطوح هموگلوبین به میزان بیش از ۱۱ گرم در دسی‌لیتر استفاده می‌شود. به علاوه یک متاآنالیز که در ۵۱ بیمار کنترل شده با پلاسبو در بیماران سرطانی رخ داد افزایش میزان مرگ‌ومیر و ترومبوز عروقی وریدی در آنهایی که ESAs را دریافت کردند افزایش یافت. برمبنای شواهد موجود توصیه می‌شود که سطح هموگلوبین در بیماران دریافت‌کننده بیماری مزمن کلیه نبایستی بیشتر از ۱۱ گرم در دسی‌لیتر باشد. لذا مصرف ESAs بایستی در بیماران سرطانی با احتیاط مصرف شود. (برای مثال در شرایطی که میزان هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم در دسی‌لیتر باشد) توصیه می‌شود که ESA در بیماران سرطانی که سایر داروهای جایگزین را دریافت می‌کنند مصرف شود.

واکنش‌های حساسیتی به ESAs نادرند. تعداد کمی از موارد آپلازی خالص گلبول‌های قرمز (PRCA) همراه با آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده اریتروپویتین بوده‌اند. PRCA، به شایع‌ترین شکل در بیماران دیالیزی که به‌صورت زیرجلدی و برای یک دوره طولانی با شکل خاصی از اپویتین آلفا (اپرکس با یک تثبیت‌کننده پلی‌سوربات ۸۰ تا آلبومین سرم انسانی) که در آمریکا در دسترس نیست، درمان شده بودند، دیده شده است. بعد از آنکه سازمان‌های تنظیم‌کننده، مجاب شدند که اپرکس داخل وریدی مصرف شود بجای زیرجلدی، میزان PRCA همراه با ESA کاهش یافت. به هر حال، هنوز موارد نادری از مصرف ESAs زیرجلدی برای دوره‌های طولانی در بیماران با بیماری مزمن کلیوی دیده شده است.

فاکتورهای رشد میلوئید

شیمی و فارماکوکینتیک

G-CSF و **GM-CSF**، دو فاکتور رشد میلوئیدی هستند که به تازگی برای استفاده بالینی در دسترس قرار گرفته‌اند و ابتدا از طریق کشت سلول انسانی خالص‌سازی شده‌اند (جدول ۴-۳۳). G-CSF نوترکیب انسانی (HuG-CSF، **فیلگراستیم**[1])، در یک سیستم باکتریایی تولید می‌شود و این پپتید گلیکوزیله شده دارای ۱۷۵ اسید آمینه و وزن مولکولی ۱۸ کیلودالتون است. GM-CSF نوترکیب انسانی (**rHuGM-CSF؛ سارگراموستیم**[2]) در یک سیستم مخمری تولید می‌شود و یک پپتید نسبتاً گلیکوزیله شده با ۱۲۷ اسید آمینه در ۳ وزن مولکولی متفاوت ۱۵/۵۰۰، ۱۵/۸۰۰ و ۱۹/۵۰۰ است. این فرآورده‌ها نیمه عمر سرمی ۷-۲ ساعت بعد از تزریق داخل وریدی یا زیرجلدی دارند. **پگ‌فیلگراستیم**[3]، محصول کونژوگه‌شدن فیلگراستیم و نوعی پلی‌اتیلن گلیکول به‌صورت کووالانت است که نیمه عمر سرمی بسیار بیشتری از آن دارد و همچنین می‌تواند در هر چرخه شیمی درمانی سرکوب مغز استخوان به جای چندین نوبت در روز، ۱

1- Filgrastim
2- Sargramostim
3- Pegfilgrastim

نوبت تزریق گردد. لنوگراستین در اروپا به‌طور گسترده‌ای مصرف شده و فرم گلیکوزیله G-CSF نوترکیب است.

فارماکودینامیک

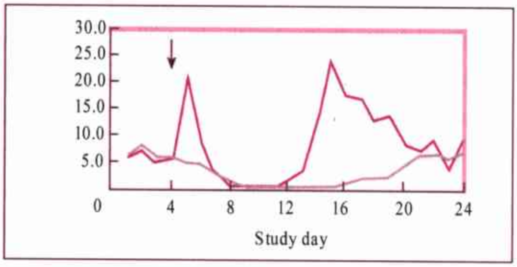
فاکتورهای رشد میلوئید، تکثیر و تمایز را با دخالت در گیرنده‌های ویژه موجود سلول‌های مختلف پیش‌ساز میلوئیدی، تحریک می‌کنند. همچون گیرنده اریتروپویتین، این گیرنده‌ها نیز عضو خانواده JAK/STAT هستند (فصل ۲ را ببینید). G-CSF به سرعت موجب تحریک تکثیر و تمایز پیش‌ساز به سمت دودمان نوتروفیلی می‌شود، همچنین عمل فاگوسیتی نوتروفیل‌های بالغ را فعال کرده و موجب طولانی‌شدن عمرشان در گردش خون می‌گردد. G-CSF توانایی بارزی در به حرکت درآوردن سلول‌های بنیادی خون‌ساز دارد، یعنی غلظت آنها را در گردش خون محیطی افزایش می‌دهد. این اثر بیولوژیک، علت اصلی پیشرفت در پیوند را تشکیل می‌دهد؛ از آن جمله می‌توان به استفاده از **سلول‌های بنیادی خون محیطی**[1] **(PBSCs)** به جای سلول‌های بنیادی مغز استخوان، برای پیوند اتولوگ و آلوژنیک سلول بنیادی خون‌ساز اشاره نمود (مطالب بعدی را ببینید).

GM-CSF طیف عمل گسترده‌تری نسبت به G-CSF دارد. این ماده فاکتور رشد خون‌ساز چندکاره‌ای است که تکثیر و تمایز زودهنگام و دیرهنگام سلول‌های پیش‌ساز گرانولوسیت‌ها را تحریک می‌کند، همان‌گونه که در مورد پیش‌سازهای اریتروئید و مگاکاریوسیت عمل می‌کند. GM-CSFنیز شبیه G-CSF، عملکرد نوتروفیل‌های بالغ را تحریک می‌کند. GM-CSF همراه با اینترلوکین -۲، تکثیر T-cell را تحریک کرده و در محل التهاب به‌عنوان فاکتور فعال‌سازی ظاهر می‌شود. GM-CSF، سلول‌های بنیادی خون محیطی را نیز به حرکت در می‌آورد اما کارآیی آن در این زمینه به‌طور واضح کمتر از G-CSF بوده و سمیت آن بیشتر می‌باشد.

فارماکولوژی بالینی

A. نوتروپنی حاصل از شیمی درمانی سرطان

نوتروپنی، عارضه شایع داروهای سیتوتوکسیک مورد استفاده در درمان سرطان است و خطر عفونت‌های جدی را در بیماران تحت شیمی درمانی افزایش می‌دهد. در بیماران مبتلا به نوتروپنی برخلاف درمان کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی، تزریق گرانولوسیت‌های جمع‌آوری شده از دهندگان به‌ندرت انجام می‌شود و موفقیت آن محدود است. معرفی G-CSF در سال ۱۹۹۱، نقطه عطفی در درمان نوتروپنی حاصل از شیمی‌درمانی



شکل ۵-۳۳. اثرات فاکتور تحریک‌کننده کلونی گرانولوسیت (G-CSF) خط قرمز ـ نمودار بالایی یا دارونما (خط سبز ـ نمودار پایینی) روی تعداد مطلق نوتروفیل‌ها(ANC) بعد از شیمی درمانی سیتوتوکسیک در سرطان ریه. دوز داروهای شیمی درمانی در روزهای ۱ و ۳. تزریق G-CSF یا دارونما در روز ۴ شروع شده تا روز ۱۲ یا ۱۶ ادامه یافته است. اولین پیک ANC به کارگیری سلول‌های بالغ را توسط G-CSF مشخص می‌سازد. پیک دوم افزایش نوتروفیل‌های جدید تولید شده توسط مغز استخوان را در اثر تحریک توسط G-CSF نشان می‌دهد (ANC به‌طور طبیعی $۱۰^{۹}$×۲/۲-۸/۶ در هر لیتر است.)

بوده است. این فاکتور رشد به‌طور شگفت‌انگیزی، سرعت بهبود نوتروفیل را بعد از دوز شدید شیمی‌درمانی سرکوب مغز استخوان، تسریع می‌کند. (شکل ۵-۳۳). این امر، دوره نوتروپنی را کاهش می‌دهد، معمولاً شمار پایین افتاده آنها را بالا می‌برد؛ کمترین تعداد نوتروفیل متعاقب یک دوره شیمی‌درمانی دیده می‌شود.

توانایی G-CSF در افزایش تعداد نوتروفیل‌ها بعد از شیمی درمانی سرکوب مغز استخوان شهرت جهانی دارد، اما اثر آن در دستاوردهای بالینی متغیرتر است. برخی (ولی نه همهٔ) کارآزمایی‌های بالینی، متاآنالیزها نشان داده‌اند که G-CSF، حملات نوتروپنی تب‌دار، نیاز به آنتی‌بیوتیک‌های طیف وسیع، عفونت و روزهای بستری را کاهش می‌دهد. کارآزمایی‌های بالینی، افزایش طول عمر بیماران سرطانی تحت درمان با G-CSF را نشان نداده است. دستورالعمل‌های بالینی در استفاده از G-CSF بعد از شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک، مصرف این دارو را در بیمارانی توصیه می‌کند که در خطر زیاد نوتروپنی تب‌دار قرار دارند؛ براساس سن، تاریخچه پزشکی، و بیماری مشخصه؛ بیمارانی که رژیم‌های شیمی‌درمانی با دوز حمله‌ای دریافت می‌کنند، بیش از ۲۰٪ خطر ایجاد نوتروپنی تب‌دار دارند؛ بیماران با دوره‌های قبلی نوتروپنی تب‌دار بعد از شیمی‌درمانی

1- Peripheral blood stem cells

سیتوتوکسیک؛ بیماران با خطر زیاد برای نوتروپنی تب‌دار؛ و بیمارانی که احتمالاً دوره‌ای از نوتروپنی تب‌دار را نمی‌توانند تحمل کنند. پگ‌فیلگراستیم به‌عنوان جایگزین G-CSF، برای جلوگیری از نوتروپنی تب‌دار حاصل از شیمی درمانی است. این دارو می‌تواند دقیقاً از آغاز شیمی درمانی تجویز شده و دوره نوتروپنی شدید را بیشتر از G-CSF کوتاه سازد.

همچون G-CSF و پگ‌فیلگراستیم، GM-CSF هم دوره نوتروپنی را بعد از شیمی درمانی سیتوتوکسیک کاهش می‌دهد. به سختی می‌توان نشان داد که GM-CSF، وقوع نوتروپنی تب‌دار را کاهش می‌دهد، شاید دلیل آن موضوع، این باشد که GM-CSF به خودی خود تب‌زاست. در درمان نوتروپنی حاصل از شیمی درمانی، معمولاً G-CSF (۵mcg/kg/d) یا GM-CSF (۲۵۰mcg/m²/d) طی ۲۴ تا ۷۲ ساعت بعد از تکمیل شیمی درمانی آغاز می‌شود و تا زمانی که تعداد نوتروفیل‌ها به بیش از ۱۰۰۰۰ سلول در هر میکرولیتر برسد ادامه می‌یابد. پگ‌فیلگراستیم نیز به‌صورت دوز واحد ۶ میلی‌گرم تجویز می‌شود.

سهولت و ایمنی فاکتورهای رشد میلوئیدی در مراقبت حمایتی بعد از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به لوکمی حاد میلوئیدی[1] (AML) موضوع بسیاری از مطالعات بالینی شده است. به دلیل اینکه که سلول‌های لوکمیک، حاصل پیش‌سازهایی هستند که تکثیر و تمایز آنها به‌طور طبیعی توسط فاکتورهای رشد خون‌سازی مانند GM-CSF و G-CSF تنظیم می‌گردد، این نگرانی وجود دارد که این فاکتورهای رشد میلوئید، بتوانند رشد سلول لوکمیک را تحریک کرده و سرعت عود بیماری را افزایش دهند. نتایج مطالعات تصادفی شده بالینی نشان داده‌اند که به دنبال درمان القایی و تثبیتی لوکمی میلوئید و لنفوبلاستیک، هر دو داروی G-CSF و GM-CSF بی‌خطر هستند. شواهدی مبنی بر این که فاکتورهای رشد سرعت بهبودی نسبی را کاهش یا سرعت عود را افزایش دهند، وجود ندارد. برعکس، فاکتورهای رشد، تولید نوتروفیل‌ها را تسریع می‌کنند و سرعت انتشار عفونت و روزهای بستری را کاهش می‌دهند. هر دو داروی G-CSF و GM-CSF برای درمان بیماران مبتلا به AML از سوی FDA تأیید شده‌اند.

B. سایر کاربردها

G-CSF و GM-CSF، دارای اثرات درمانی در **نوتروپنی مادرزادی**، **نوتروپنی دوره‌ای**، **میلودیس‌پلازی** و **کم‌خونی آپلاستیک** بوده‌اند. بیشتر بیماران مبتلا به اختلالات فوق به این درمان پاسخ می‌دهند و شمار نوتروفیل‌های آنها سریع و به‌طور شگفت‌آوری افزایش می‌یابد. در برخی موارد این موضوع باعث کاهش دفعات عفونت می‌شود. از آنجایی که G-CSF یا GM-CSF هیچکدام باعث تحریک ساخت اریتروسیت‌ها و پلاکت‌ها نمی‌شوند، گاه آنها را با سایر فاکتورهای رشد برای درمان پان‌سیتوپنی، ترکیب می‌کنند.

فاکتورهای رشد میلوئیدی نقش مهمی را در **پیوند سلول بنیادی اتولوگ** در بیماران تحت شیمی درمانی با دوز بالا ایفا می‌کنند. شیمی درمانی با دوز بالا همراه با حمایت از سلول بنیادی اتولوگ، به‌طور فزاینده‌ای در بیماران مبتلا به تومورهای مقاوم به دوزهای استاندارد داروهای شیمی درمانی استفاده می‌شود. رژیم‌های دارویی با دوز بالا باعث سرکوب شدید مغز استخوان می‌شوند؛ سپس این حالت با انفوزیون مجدد سلول‌های بنیادی خون‌ساز خود بیمار (که قبل از شیمی درمانی جمع‌آوری شده‌اند) برطرف می‌گردد. نشان داده شده که تجویز فوری G-CSF یا GM-CSF بعد از پیوند اتولوگ مغز استخوان در بیمارانی که سلول‌های بنیادی به دست آمده از مغز استخوان یا خون محیطی را دریافت می‌کنند، زمان پس‌زدن پیوند و بهبود نوتروفیل‌ها را کاهش می‌دهد. این اثرات در بیماران مبتلا به لنفوم یا تومورهای جامد تحت درمان دیده شده است. G-CSF و GM-CSF، برای حمایت بیمارانی که پیوند آلوژنیک مغز استخوان را با هدف درمان بدخیمی‌های خونی یا در حالت‌های نارسایی مغز استخوان انجام می‌دهند، نیز استفاده می‌شود. در این حالت، فاکتورهای رشد، بهبود تعداد نوتروفیل‌ها را بدون افزایش در شیوع بیماری حاد پیوند علیه میزبان، تسریع می‌کنند.

شاید مهم‌ترین نقش فاکتورهای رشد میلوئیدی در پیوند، ایجاد تحرک در PBSCها باشد. سلول‌های بنیادی جمع‌آوری شده از خون محیطی به‌عنوان فرآورده محرک خون‌سازی مورد استفاده در پیوند اتولوگ و آپوژنیک، تقریباً جایگزین مغز استخوان شده‌اند. این سلول‌ها را می‌توان از بیمار سرپایی طی یک مرحله فاقد خطرات ناشی از جمع‌آوری مغز استخوان که نیاز به بیهوشی عمومی دارد، جمع‌آوری کرد. علاوه بر این، مدارکی موجود است که نشان می‌دهد، پیوند PBSC موجب تسریع پذیرش پیوند تمامی اجداد سلول‌های خون‌ساز می‌شود و موارد رد پیوند و تأخیر در بهبود تعداد پلاکت‌ها را کاهش می‌دهد.

G-CSF سیتوکینی است که به علت کارایی بالا و عوارض کمتر در مقایسه با GM-CSF، رایج‌ترین مصرف را در القای تحرک PBSC در پیوند اتولوگ دارد. برای تحرک سلول‌های

1- Acute myeloid leukemia

بنیادی، این سیتوکین به میزان ۱۰mcg/kg/d-۵ به‌طور زیرجلدی برای ۴ روز به بیماران یا دهندگان داده می‌شود. در روز پنجم آنها را تحت لوکافرز[1] قرار می‌دهند. موفقیت پیوند PBSC بستگی به پیوند تعداد کافی از سلول‌های بنیادی دارد. CD34 آنتی‌ژنی که روی سلول‌های پیش‌ساز اولیه ظاهر می‌شود و سپس از بین می‌رود، به عنوان نشانه‌ای برای سلول‌های بنیادی مورد نظر است. هدف این است که حداقل ۱۰^۶×۵ سلول CD34 به ازای هر کیلوگرم انفوزیون شود؛ این تعداد سلول CD34 معمولاً باعث تسریع و بقای پذیرش پیوند در تمام اجداد سلولی می‌گردد. می‌توان چندین لوکافرز جداگانه برای جمع‌آوری مقدار کافی از CD34 انجام داد به ویژه برای بیماران مسن و بیمارانی که تحت پرتو درمانی یا شیمی درمانی قرار گرفته‌اند.

در بیماران مبتلا به میلومای متعدد و یا لنفومای غیرهوچکینی که به تنهایی به G-CSF پاسخ می‌دهد، داروی جدید محرک سلول‌های بنیادی پلریکسافور می‌تواند به G-CSF اضافه شود. پلریکسافور مولکولی است که ابتدا به دلیل توانایی در مهار گیرنده ۴ کموکاین CXC (CXCR4)، که گیرنده‌ای همراه جهت ورود HIV به داخل لنفوسیت‌های CD4+ T است، در مهار HIV به کار می‌رفت (فصل ۴۹ را ببینید). کارآزمایی‌های اولیه نشان می‌دهند که پلریکسافور سبب افزایش بسیار زیاد سلول‌های CD34 در خون محیطی می‌شود. پلریکسافور با مهار اتصال فاکتور ۱α مشتق از سلول استرومایی کموکاینی (SDF-1α) به CXCR4 و هدایت CD34 به سمت در مغزاستخوان، سبب تحریک حرکت CD34 می‌شود. پلریکسافور به‌صورت زیرجلدی و ۴ روز پس از درمان با G-CSF و ۱۱ ساعت پس از کلوفارزیس تزریق می‌شود این دارو را می‌توان به‌صورت ۴ روز متوالی مصرف کرد. پلریکسافور اصولاً از راه کلیه دفع می‌شود و دوز آن در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه بایستی تعدیل شود. این دارو به خوبی تحمل می‌شود. شایع‌ترین عارضه جانبی ناشی از مصرف آن واکنش‌های محل تزریق، اختلالات گوارشی، سرگیجه، خستگی و سردرد است.

سمیت

اگرچه این سه فاکتور رشد اثرات مشابهی روی تعداد نوتروفیل‌ها دارند، ولی G-CSF و پگ فیلگراستیم کاربرد بیشتری از GM-CSF دارند چرا که بهتر تحمل می‌گردند. G-CSF و پگ فیلگراستیم می‌توانند موجب دردهای استخوانی شوند که با قطع دارو برطرف می‌گردد. GM-CSF اثرات جانبی شدیدتری به ویژه در دوزهای بالاتر را سبب می‌شود که عبارتند از تب، ناخوشی، درد مفاصل، درد عضلانی و سندرم نشت مویرگی که مشخصه آن ادم محیطی و افیوژن‌های پرده جنب و پریکارد است. واکنش‌های حساسیتی هم ممکن است رخ دهند، اما شایع نیستند. پارگی طحال نیز اتفاقی نادر اما جدی در مصرف G-CSF برای PBSC است.

فاکتورهای رشد مگاکاریوسیت

بیماران دچار ترومبوسیتوپنی خطر زیادی برای خونریزی دارند. گرچه تزریق پلاکت به‌طور شایعی برای درمان ترومبوسیتوپنی به کار می‌رود، این کار ممکن است واکنش‌های ناخواسته‌ای در افراد گیرنده ایجاد کند؛ علاوه بر آن، تعداد قابل توجهی از بیماران تعداد قابل انتظار افزایش پلاکت را نشان نمی‌دهند. به نظر می‌رسد هم **ترومبوپویتین** و هم **اینترلوکین ۱۱**، هر دو نقشی کلیدی در تنظیم درونزاد تولید پلاکت دارند. اولین عاملی که تأیید FDA را برای درمان ترومبوسیتوپنی به دست آورد شکل نوترکیب اینترلوکین ۱۱ بود. ترومبوپویتین انسانی نوترکیب و فرم پگیله پروتئین ترومبوپویتین انسانی کوتاه شده متحمل بررسی‌های بالینی وسیعی در دهه ۱۹۹۰ شدند. به هر حال، پیشرفت بیشتر، بعد از اینکه اتوآنتی‌بادی‌های ضدترومبوپویتین داخلی در افراد سالم، تشکیل و موجب ترومبوسیتوپنی شد، متوقف گردید. تلاش‌ها متمایل به تحقیقات جدید در آگونیست‌های پپتید غیرایمونوژنیک گیرنده ترومبوپویتین شد که به نام Mpl شناخته می‌شود. دو آگونیست ترومبوپوئتین (رومی‌پلوستیم و التروموبوپاگ) در درمان ترومبوسیتوپنی کاربرد دارد.

شیمی و فارماکوکینتیک

اینترلوکین -۱۱ یک پروتئین ۸۵-۶۵ کیلودالتونی تولید شده توسط فیبروبلاست‌ها و سلول‌های استرومایی در مغز استخوان است. **اُپرلوکین**[2]، شکل نوترکیب اینترلوکین -۱۱ که برای مصرف بالینی مورد تأیید قرار گرفته است، (جدول ۴-۳۳)، با بیان ژنی در *Escherichia Coli* تولید می‌گردد. نیمه عمر IL-11 در تزریق زیرجلدی، ۸-۷ ساعت است.

رومی‌پلوستیم پپتیدی است که به صورت کووالانسی آنتی‌بادی‌های متصل شده و جهت افزایش نیمه عمر پپتیدی آنها مصرف می‌شود. پپتید متصل به MP1 هیچگونه هومولوژی با ترومبوپوئتین انسانی ندارد و هیچگونه شواهدی در حیوانات یا

1- Leukapheresis
2- Oprelvekin

انسانی دال بر اینکه پپتید متصل MP1 یا رومی‌پلوستیم آنتی‌بادی را به سمت ترومبوپوئتین القا می‌کند، وجود ندارد. بعد از مصرف زیرجلدی، رومی‌پلوستیم از راه سیستم رتیکولواندوتلیال، با نیمه عمر متوسط ۴-۳ روز حذف می‌شود. نیمه عمر آن ارتباط معکوس با تعداد پلاکت‌های سرم دارد؛ در کسانی که ترومبوسیتوپنی دارند نیمه عمر طولانی‌تر و در آنها که تعداد پلاکت‌ها به حد طبیعی برگشته نیمه عمر کوتاهتر است. رومی‌پلوستیم در درمان بیماران مبتلا به به ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک که پاسخ کافی به سایر داروها نمی‌دهند، مصرف می‌شود.

الترومبوپاگ[1] یک آگونیست ترومبوپوئتین نانوپپتیدی کوچک است که در درمان بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن ایمونولوژیک که پاسخ ناکافی به سایر داروها نداده‌اند مصرف می‌شود. همچنین در درمان ترومبوسیتوپنی در بیماران مبتلا به هپاتیت C که درمان با اینترفرون را آغاز کردند مصرف می‌شود. به دنبال تجویز خوراکی حداکثر سطح الترومبوپاگ به مدت ۲ تا ۶ ساعت و نیمه عمر آن ۲۶ تا ۳۵ است. الترومبوپاگ در مدفوع دفع می‌شود.

فارماکودینامیک

عملکرد اینترلوکین -۱۱ از طریق گیرنده سیتوکینی ویژه‌ای در سطح سلول میسر می‌شود و رشد لنفوئیدهای چندگانه و سلول‌های میلوئیدی را تحریک می‌کند. این پروتئین به‌طور سینرژیسم با سایر فاکتورهای رشد برای تحریک رشد پیش‌سازهای اولیه مگاکاریوسیت عمل می‌کند و مهم‌تر آن است که تعداد پلاکت‌ها و نوتروفیل‌های محیطی را افزایش می‌دهد.

رومی‌پلوستیم میل زیادی به گیرنده MP1 انسانی دارد. دارو باعث یک افزایش وابسته به دوز پلاکت‌ها می‌شود که در روز پنجم مصرف زیرجلدی شروع شده و در روز ۱۲ تا ۱۵ به حداکثر می‌رسد. رومی‌پلوستین تمایل بالایی بر گیرنده‌های MP1 دارد. الترومبوپاگ با دومن غشایی گیرنده MP1 تداخل می‌کند. هر دو دارو مسیر سیگنالینگ را از طریق گیرنده MP1 القا می‌کنند و سبب ا فزایش وابسته به دوز تعداد پلاکت‌ها می‌شوند. رومی‌پلوستیم یک بار در هفته تجویز می‌شود. الترومبوپاگ یک داروی مورد مصرف خوراکی است. برای هر دو دارو حداکثر سطح پاسخ دارویی افزاش میزان پلاکت ظرف مدت ۲ هفته بروز می‌کند.

فارماکولوژی بالینی

فارماکولوژی بالینی اینترلوکین ۱۱ برای پیشگیری ثانویه از ترومبوسیتوپنی در بیمارانی که تحت شیمی درمانی سیتوتوکسیک برای درمان سرطان‌های غیرمیلوئیدی هستند، تأیید شده است. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که از این طریق، بیماری که سابقه ترومبوسیتوپنی شدید بعد از یک دوره شیمی‌درمانی قبلی دارد نیاز به تکرار تزریق پلاکت، کاهش می‌یابد. گرچه IL-II اثرات تحریکی گسترده‌ای روی دودمان سلول‌های خون‌ساز در آزمایشگاه دارد، اما به نظر نمی‌رسد تأثیر زیادی در لکوپنی حاصل از شیمی درمانی سرکوب مغز استخوان داشته باشد. IL-II از راه تزریق زیرجلدی با دوز ۵۰mcg/kg/d تجویز می‌شود که ۲۴-۶ ساعت بعد از تکمیل شیمی درمانی آغاز شده و برای ۲۱-۱۴ روز یا تا زمانی که تعداد پلاکت‌ها به بیش از ۵۰/۰۰۰ سلول در هر میکرولیتر برسد، ادامه می‌یابد.

در بیماران با ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک مزمن ایمونولوژیک (ITP)، در کسانی که پاسخ کافی به درمان‌های قبلی مانند استروئیدها، ایموگلوبولین‌ها، یا اسپلنکتومی نداده‌اند، رومی‌پلوستیم و الترومبوپاگ تعداد پلاکت‌ها را به صورت قابل‌توجهی در بیشتر بیماران افزایش می‌دهد. هر دو دارو در دوزهای حداقل مصرف می‌شود و جهت حفظ تعداد پلاکت‌ها به میزان حداقل ۵۰،۰۰۰ سلول در میکرولیتر کاربرد دارد.

سمیت

شایع‌ترین اثرات جانبی اینترلوکین -۱۱ (IL-11) عبارتند از: خستگی، سردرد، سرگیجه و اثرات قلبی - عروقی اثرات قلبی - عروقی شامل کم‌خونی (به دلیل رقت خون)، تنگی نفس (به دلیل تجمع مایع در ریه‌ها) و آریتمی گذرای دهلیزی. هیپوکالمی نیز در برخی بیماران دیده شده است. تمامی این عوارض جانبی برگشت‌پذیر هستند.

الترومبوپاگ به‌طور بالقوه قابلیت سمیت کبدی دارد و عملکرد کبدی بایستی بررسی شود. (به ویژه در بیماران مبتلا به هپاتیت C) ترومبوز ورید پورت نیز در بیماران مصرف‌کننده الترومبوپاگ و رومی‌پلوستین البته در افرادی که مشکل کبدی دارند رخ می‌دهد. در بیماران مبتلا به سندرم میلودیسپلاستیک، رومی‌پلوستین تعداد سلول‌های بلاست را افزایش داده و خطر پیشرفت لوکمی میلوئیدی حاد را افزایش می‌دهد. فیبروز مغز استخوان با مصرف داروهای آگونیست ترومبوپوئتین رخ می‌دهد اما با قطع دارو از بین می‌رود. ترومبوسیتوپنی بازگشتی به دنبال قطع مصرف آگونیست‌های TPO رخ می‌دهد.

1- Eltrombopag

پاسخ مطالعه مورد

آنمی مگالوبلاستیک این بیمار به نظر می‌رسد که به علت کمبود ویتامین B_{12} (کوبالامین) ناشی از نقص در تولید فاکتور داخلی معده باشد که سبب جذب ناکافی ویتامین B_{12} از دستگاه گوارش می‌شود. اندازه‌گیری غلظت اسید فولیک و کوبالامین بسیار مهم است. زیرا آنمی مگالوبلاستیک می‌تواند ناشی از کمبود در هر دو این دو ماده باشد. همچنین تشخیص کمبود ویتامین B_{12} نیز مهم است، زیرا این کمبود، در صورت عدم درمان، سبب آسیب‌های عصبی برگشت‌ناپذیر می‌شود. مکمل‌های فولات که آنمی کمبود ویتامین B_{12} را جبران می‌کنند، از آسیب‌های عصبی ناشی از ویتامین B_{12} پیشگیری نمی‌کنند. برای تصحیح کمبود، این بیمار بایستی به‌صورت تزریقی با کوبالامین درمان شود (جذب خوراکی ویتامین B_{12} در این بیمار کامل نیست)، تجویز روزانه به مدت چندین هفته و سرانجام دوزهای هفتگی تا بازگشت هماتوکریت به شرایط طبیعی نیاز است. سپس، دوزهای ماهانه نیز بایستی برای حفظ ذخایر ویتامین B_{12} به وی تجویز شود.

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
Darbepoetin alfa	Aranesp
Deferasirox	Exjade
Deferoxamine	Generic, Desferal
Eltrombopag	Promacta
Epoetin alfa	Erythropoietin (EPO), Epogen, Procrit
Epoetin beta (Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)	Mircera
Filgrastim (G-CSF)	Neupogen
Folic acid (folacin, pteroylglutamic acid)	Generic
Iron	
Oral: See Table 33–3.	
Iron dextran (Parenteral)	InFeD, DexFerrum
Sodium ferric gluconate complex (Parenteral)	Ferrlecit
Iron sucrose (Parenteral)	Venofer
Ferric carboxymaltose (Parenteral)	Injectafer
Ferumoxytol (Parenteral)	Feraheme
Oprelvekin (IL-11)	Neumega
Pegfilgrastim	Neulasta
Plerixafor	Mozobil
Romiplostim	Nplate
Sargramostim (GM-CSF)	Leukine
Vitamin B_{12}	
Oral, parenteral	Generic cyanocobalamin or hydroxocobalamin
Nasal	Nascobal, CaloMist

خلاصه: عوامل مصرفی در آنمی‌ها و فاکتورهای رشد هماتوپویتیک

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت و تداخلات
آهن				
• فروس سولفات	برای بیوسنتز هِم و پروتئین‌های حاوی هِم شامل هموگلوبین و میوگلوبین مورد نیاز است.	مقادیر کافی برای سنتز هم طبیعی مورد نیاز است کمبود باعث تولید ناکافی هِم می‌شود.	درمان کمبود آهن، که به صورت آنمی میکروسیت تظاهر می‌کند. فرآورده خوراکی	سیستم درونزاد پیچیده برای جذب، ذخیره‌سازی و حمل آهن. سمیت: مصرف بیش از حد باعث گاستروانتریت نکروزدهنده، درد شکم، اسهال خونی، شوک، لتارژی و تنگی نفس می‌شود. آهن بیش از حد به صورت مزمن می‌تواند باعث هموکروماتوز با تخریب قلب، کبد، پانکراس و دیگر ارگان‌ها، نارسایی ارگان و مرگ شود.
• فروس گلوکونات و فروس فومارات: فرآورده‌های خوراکی آهن				
• دکستران آهن، کمپلکس سوکروز آهن، و کمپلکس گلوکونات فریک سدیم: فریک کربوکسی مالتوز و فروموکسی‌تول فرآورده‌های تزریقی می‌تواند واکنش‌های ازدیاد حساسیتی ایجاد کند.				
شلاتورهای آهن				
• دفروکسامین (فصل ۵۷ و ۵۸ را نیز ببینید).	آهن اضافی را شلات می‌کند.	سمیت همراه با اضافه‌بار آهن حاد یا مزمن را کاهش می‌دهد.	درمان سمیت حاد آهن و برای هموکروماتوز ارثی یا اکتسابی که با فلبوتومی به اندازه کافی درمان نشده‌اند.	روش استفاده ارجح به صورت عضلانی یا زیرجلدی. سمیت: تزریق وریدی سریع ممکن است ایجاد افت فشار خون کند. • دیسترس تنفسی حاد با انفوزیون‌های طولانی دیده شده است. سمیت عصبی و حساسیت به عفونت‌های معین با مصرف طولانی‌مدت اتفاق می‌افتد.
• دفراسیروکس: شلاتور خوراکی آهن برای درمان هموکروماتوز که به اندازه کافی با فلبوتومی درمان نشده است.				
ویتامین B_{12}				
• سیانوکوبالامین • هیدروکسی کوبالامین	کوفاکتوری برای واکنش‌های آنزیمی اساسی که تتراهیدروفولات را شکل می‌دهد، هوموسیستئین را به متیونین تبدیل می‌کند و L- متیل مالونیل کوآنزیم A را متابولیزه می‌نماید.	برای متابولیسم آمینواسیدها و اسیدهای چرب و سنتز DNA مقادیر کافی مورد نیاز است	درمان کمبود ویتامین B_{12}، که به صورت آنمی مگالوبلاستیک تظاهر کرده و اساس آنمی بدخیم است. هیدروکسی کوبالامین همچنین به عنوان آنتی‌دوت سیانید کاربرد دارد.	برای آنمی کشنده انواع تزریقی ویتامین B_{12} مورد نیاز است و همین طور برای بقیه سندرم‌های اختلال گوارشی. سمیت: سمیت خاصی با مقادیر زیاد آن گزارش نشده است.

خلاصه: عوامل مصرفی در آنمی‌ها و فاکتورهای رشد هماتوپویتیک (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت و تداخلات
اسید فولیک				
• فولاسین (پتروئیل گلوتامیک اسید)	پیش‌ماده اساسی دهنده گروه‌های متیل مورد استفاده در سنتز اسیدهای آمینه، پورین‌ها و دزوکسی نوکلئوتید	مقادیر کافی برای واکنش‌های بیوشیمی که متابولیسم اسید آمینه را درگیر می‌کند و هم سنتز پورین و DNA، مورد نیاز است.	درمان کمبود اسید فولیک که با آنمی مگالوبلاستیک تظاهر می‌کند و پیشگیری از نقایص لوله عصبی مادرزادی	خوراکی: جذب خوب؛ نیاز به مصرف تزریقی نادر است. سمیت: چون مقادیر زیاد سمی نیست، این مقادیر برای درمان کمبود B_{12} هم به طور نسبی به کار می‌رود که ممکن است بیمار را در معرض خطرات عصبی کمبود جبران نشده B_{12} قرار دهد که توسط اسید فولیک قابل جبران نیست.
عوامل تحریک‌کننده اریتروسیت‌ها				
• اپویتین آلفا	آگونیست گیرنده‌های اریتروپویتین که از سوی اجداد گلبول‌های قرمز بیان می‌شوند.	تکثیر و تمایز اریتروئید را تحریک کرده و آزادسازی رتیکولوسیت‌ها را از مغز استخوان القاء می‌کند.	درمان کم‌خونی، به خصوص همراه با نارسایی مزمن کلیه، عفونت HIV، سرطان، و نارسی، پیشگیری از نیاز به انتقال خون در بیماران که قرار است تحت جراحی انتخابی قرار گیرند.	IV یا SC به صورت ۳-۱ بار در هفته. سمیت: افزایش فشار خون، عوارض ترومبوتیک و به صورت خیلی نادر آپلازی خالص گلبول‌های قرمز. برای کاهش خطر حوادث قلبی عروقی جدی، سطوح هموگلوبین باید زیر ۱۲ گرم در دسی‌لیتر نگهداری شود.
• داربپویتین آلفا: فرم گلیکوزیله طولانی‌اثر که هفته‌ای به کار می‌رود.				
• متوکسی‌پی‌اتیلن گلیکول ـ اپویتین بتا: شکل طولانی‌اثر با مصرف ۲-۱ بار در ماه				
فاکتورهای رشد میلوئید				
• فاکتور تحریک کننده کولونی ماکروفاژی - گرانولوسیتی (فیلگراستیم، G-CSF)	گیرنده‌های G-CSF را که روی نوتروفیل‌های رسیده و اجداد آنها قرار دارند تحریک می‌کنند.	تحریک تکثیر و تمایز اجداد نوتروفیل‌ها، فعالیت فاگوسیتی نوتروفیل‌های بالغ را فعال کرده و بقای آنها را افزایش می‌دهند. سلول بنیادی خون‌ساز را به حرکت در می‌آورند.	نوتروپنی همراه نوتروپنی مادرزادی، نوتروپنی دوره‌ای، میلودیسپلازی و آنمی آپلاستیک. پیشگیری ثانویه از نوتروپنی در بیمارانی که متحمل شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک می‌گردند. به حرکت درآوردن سلول‌های خونی محیطی برای آمادگی برای پیوند سلول بنیادی آلوژنیک و اتولوگ	مصرف روزانه زیرجلدی. سمیت: درد استخوانی، به صورت نادر پارگی طحال

خلاصه: عوامل مصرفی در آنمی‌ها و فاکتورهای رشد هماتوپویتیک (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت و تداخلات
• پگفیلگراستیم: شکل طولانی‌اثر فیلگراستیم که به صورت کووالانسی به نوعی پلی‌اتیلن گلیکول مرتبط است.				
• GM-CSF (سارگراموستیم): فاکتور رشد میلوئید که از طریق گیرنده GM-CSF مشخص برای تحریک تکثیر و تمایز زودهنگام و دیرهنگام سلول‌های اجداد گرانولوسیتی و اجداد اریتروئید و مگاکاریوسیت‌ها، مصارف بالینی مشابه G-CSF ولی احتمالاً بیشتر شبیه G-CSF برای ایجاد تب، آرترالژی، سندرم نشت مویرگی				
• پلیراکسفور: آنتاگونیست CXCR4 است که در ترکیب با G-CSF و جهت تحریک سلول‌های خونی محیطی در پیوند اتولوگ در افراد مبتلا به مولتیپل میلوما یا لنفوم غیرهوچکین که به میزان کافی به G-CSF تنها پاسخ نمی‌دهد، مورد استفاده قرار می‌گیرد.				
فاکتورهای رشد مگاکاریوسیت				
• اُپرلوکین (اینترلوکین ۱۱) (IL-11)	مشکل نوترکیب یک سیتوکاین درونزاد. گیرنده IL-11 را تحریک می‌کند.	تحریک رشد سلول‌های میلوئید و لنفوئید شامل اجداد مگاکاریوسیت‌ها، افزایش تعداد پلاکت‌های در گردش و نوتروفیل‌ها	پیشگیری ثانویه از ترومبوسیتوپنی در بیماران که شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک را برای سرطان‌های غیرمیلوئید تحمل می‌کنند	مصرف روزانه با تزریق SC سمیت: خستگی، سردرد، سرگیجه، کم‌خونی، تجمع مایع در ریه‌ها، آریتمی دهلیزی گذرا
• رومی‌پلوستیم: آگونیست ترومبوپوئیتین به صورت زیرجلدی که جهت درمان ترومبوسیتوپنی ناشی از پاسخ ناکافی به کورتیکواستروئیدها، ایمونوگلوبولین وریدی یا برداشت طحال تجویز می‌شود.				
• التروموبوپاگ: آگونیست ترومبوپوئیتین فعال به صورت خوراکی است که در درمان ترومبوسیتوپنی مزمن ناشی از پاسخ ناکافی به کورتیکواستروئیدها، ایمونوگلوبولین وریدی، یا برداشت طحال و برای درمان ترومبوسیتوپنی ناشی از هپاتیت C، که شرایط برای درمان هپاتیت فراهم بوده است، مصرف می‌شود.				

فـصـل

۳۴ داروهای مورد استفاده در اختلالات انعقاد

مطالعه مورد

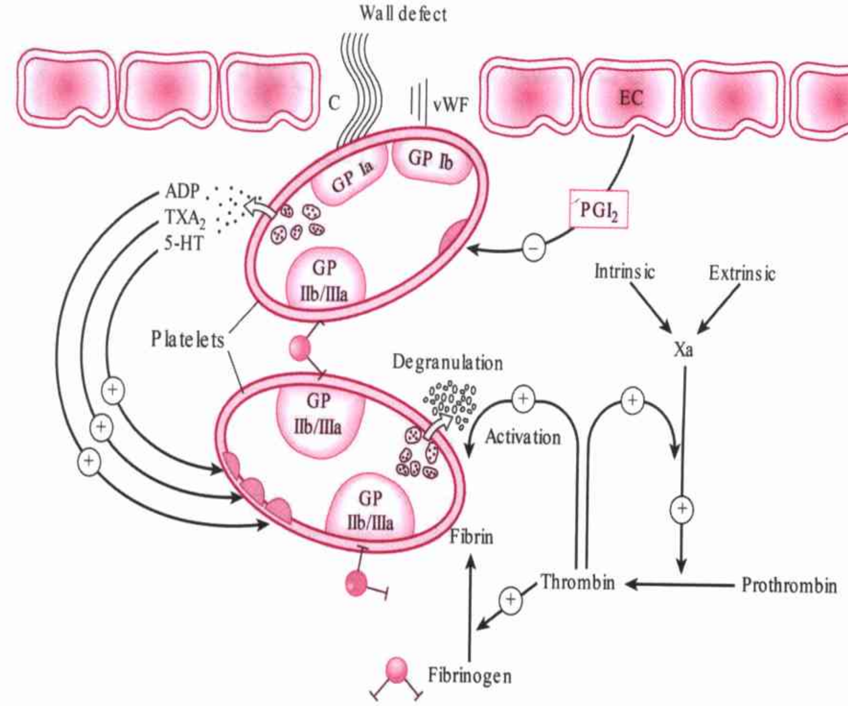
خانمی ۲۵ ساله با شکایت حمله حاد تنگی نفس و درد جداری قفسه صدری به بخش اورژانس آورده شده است. وی تا دو روز پیش که متوجه تورم و قرمزی در ساق پای چپ خود شد، از نظر سلامتی در وضعیت طبیعی قرار داشته است. تنها دارویی که مصرف می‌کرده است قرص‌های خوراکی ضدبارداری است. سابقهٔ خانوادگی مشخصی از «لخته‌های خونی» در تعدادی از اعضای خانواده مادری وی وجود دارد. معاینات فیزیکی نشان‌دهندهٔ زنی مضطرب با علایم حیاتی پایدار است. اندام تحتانی چپ ادم داشته و در لمس حساس است. سونوگرافی بیانگر ترومبوز ورید عمقی اندام تحتانی چپ است؛ سی‌تی‌اسکن قفسه صدری وجود آمبولی ریوی را تأیید می‌کند. آزمایش خون بیمار افزایش سطح D ـ دایمر را نشان می‌دهد. چه درمان فوری مورد نیاز می‌باشد؟ انتخاب‌های درمان طولانی‌مدت کدامند؟ چه مدت باید بیمار تحت درمان قرار گیرد؟ آیا این بیمار باید به استفاده از ضدبارداری‌های خوراکی ادامه دهد؟

هموستاز فرآیند دینامیک تنظیم شده‌ای است که شامل حفظ سیالیت خون، ترمیم آسیب عروقی و محدودکردن خونریزی و در عین حال جلوگیری از انسداد عروقی (ترومبوز) و خونرسانی ناکافی به ارگان‌های حیاتی می‌شود. خونریزی یا ترومبوز شدید نمایانگر شکست در مکانیسم هموستاز است. علل شایع هموستاز نامتعادل، نقایص مادرزادی یا اکتسابی در مکانیسم تشکیل لخته و اثرات ثانویه عفونت یا سرطان است. داروهایی که به منظور مهار ترومبوز و محدودکردن خونریزی غیرطبیعی به کار می‌روند موضوعات این فصل هستند.

مکانیسم‌های انعقاد خون

لایه سلول‌های اندوتلیال که عروق خونی را پوشانده است، ویژگی ضدانعقادی دارد و پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی موجود در گردش خون در حالت طبیعی به این لایه نمی‌چسبند. در صورت آسیب عروقی، لایه سلول‌های اندوتلیال به‌سرعت تحت یک سری تغییرات قرار می‌گیرد و موجب بروز وضعیت پیش انعقادی می‌گردد. این آسیب در معرض پروتئین‌های واکنشگر موجود در زیر اندوتلیوم، مثل کلاژن و فاکتور فون‌ویلبراند[1]، قرار می‌گیرد که موجب چسبیدن و فعال‌شدن پلاکت‌ها و ترشح و سنتز منقبض‌کننده‌های عروقی و سایر مولکول‌های متوسط با پلاکت‌ها می‌شود. بنابراین **ترومبوکسان A_2**[2] **(TXA_2)** از آراشیدونیک اسید موجود در پلاکت‌ها ساخته می‌شود که فعال‌کننده پلاکتی و منقبض‌کننده قوی عروقی است. محصولات مترشحه از گرانول‌های پلاکتی عبارتند از: **آدنوزین دی‌فسفات (ADP)**، یک نوع القاکننده تجمع پلاکتی و **سروتونین (5-HT)** (موجب تجمع پلاکتی و انقباض عروقی می‌گردد). فعال‌سازی پلاکت، موجب تغییر در آرایش ساختمانی گیرنده اینتگرین α_{IIb}[3] β_{III} (IIb/IIIa) می‌گردد تا بتواند به فیبرینوژن اتصال یابد و پلی بین پلاکت‌ها تشکیل شود تا در

1- von Willebrand
2- Thromboxane A_2
3- αIIbβintegrin



شکل ۱-۳۴. تشکیل ترومبوز در محل دیواره رگ آسیب‌دیده (سلول اندوتلیال EC) و نقش پلاکت‌ها و فاکتورهای لخته‌کننده. گیرنده‌های پلاکتی غشا، حاوی گیرنده گلیکوپروتئینی (GP) Ia است که به کلاژن (C) متصل می‌گردد؛ گیرنده گلیکوپروتئینی Ib که به فاکتور فون‌ویلبراند (vWF) و GPIIb/IIIa که به فیبرینوژن و سایر ماکرومولکول‌ها متصل می‌شوند. پروستاسایکلین ضدپلاکتی (PGI_2) از اندوتلیوم آزاد می‌گردد. اجسام تجمع یافته که از گرانول‌های پلاکت آزاد می‌شوند، شامل آدنوزین دی‌فسفات (ADP)، ترومبوکسان A_2 (TXA_2) و سروتونین (5-HT) هستند. محصول فاکتور Xa در شکل ۲-۳۴ توضیح داده شده است.

نتیجه تجمع و تشکیل یک میخ پلاکتی[1] بهتر صورت پذیرد (شکل ۱-۳۴). همزمان، آبشار سیستم انعقادی فعال موجب تولید ترومبین و فیبرین لخته و میخ پلاکتی پایدار می‌گردد (مطالب بعدی را ببینید). شناخت مکانیسم هموستاز برای تشخیص اختلالات خونریزی ضروری است. بیماران مبتلا به نقایص تشکیل میخ پلاکتی اولیه (نقص در هموستاز اولیه، مثل نقایص عملکرد پلاکت و بیماری نتیجه تجمع و تشکیل یک میخ پلاکتی[2] بهتر صورت پذیرد (شکل ۱-۳۴). همزمان، آبشار سیستم انعقادی فعال موجب تولید ترومبین و فیبرین لخته و میخ پلاکتی پایدار می‌گردد (مطالب بعدی را ببینید). شناخت مکانیسم هموستاز برای تشخیص اختلالات خونریزی ضروری است. بیماران مبتلا به نقایص تشکیل میخ پلاکتی اولیه (نقص در هموستاز اولیه، مثل نقایص عملکرد پلاکت و بیماری فون‌ویلبراند) به‌وضوح از قسمت‌های آسیب‌دیده سطحی (لثه، پوست، خونریزی‌های شدید قاعدگی) خونریزی دارند. برعکس، بیماران مبتلا به نقایص مکانیسم لخته (هموستاز ثانویه، مثل هموفیلی A) در بافت‌های عمیق‌تر (مفاصل، عضله، قسمت خلفی پریتوان) دچار خونریزی می‌شوند و اغلب بدون رخداد برانگیزاننده خاصی رخ داده و ممکن است به‌طور غیرمنتظره عود کند.

پلاکت در رأس هموستاز طبیعی و بیماری ترومبولیک قرار دارد و هدف بسیاری از درمان‌های مورد بحث در این فصل است. ترومبوزهای غنی از پلاکت **(ترومبوزهای سفید)** در سرعت‌های بالای جریان خون و تحت فشارهای محیطی شریان‌ها تشکیل می‌شوند. ترومبوزهای انسدادی شریان موجب بروز بیماری‌های جدی می‌گردد که با ایجاد ایسکمی اندام‌ها یا

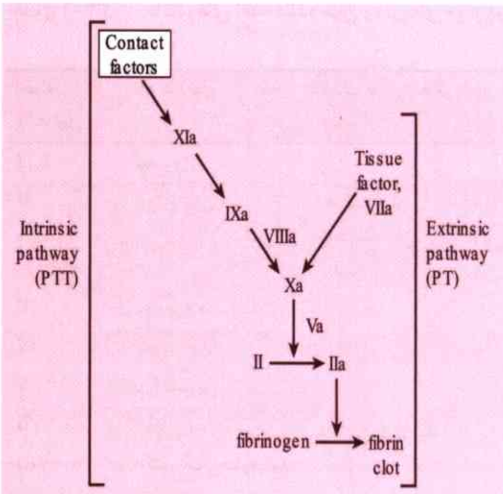
1- Platelet plug
2- Platelet plug

ارگان‌های حیاتی، می‌تواند باعث قطع عضو یا نارسایی ارگان گردد. لخته‌های سیاهرگی، بیشتر غنی از فیبرین و شامل تعداد زیادی گلبول قرمز به دام افتاده هستند و از نظر پاتولوژی به نام **ترومبوزهای قرمز** معروف هستند. ترومبوزهای ورید عمقی سبب تورم و درد شدید در نقاط انتهایی تحت تأثیر می‌شود. اما اصلی‌ترین عارضه جانبی آن آمبولی شریان ریوی است. این اتفاق زمانی رخ می‌دهد که یک قسمت یا کل لخته از جایگاهش در سیستم‌های عروقی عمیق جداشده و به‌عنوان یک آمبولی دهنده، به بخش راست قلب و به‌داخل گردش شریان ریوی انتقال یابد. انسداد ناگهانی یک شریان بزرگ ریوی می‌تواند سبب نارسایی حاد قلب راست و مرگ ناگهانی شود. به‌علاوه ایسکمی یا انفارکتوس ریوی در بخشی دور از قسمت مسدودشده شریان ریوی رخ می‌دهد. این آمبولی‌ها معمولاً از سیستم‌های عمیق وریدی در ابتدای اندام‌های تحتانی و لگن ایجاد می‌شود. اگرچه ترومبوزها همواره به‌طور مخلوط رخ می‌دهند ولی هسته پلاکتی مهم‌ترین قسمت در ترومبوز شریانی است و دنباله فیبرینی قسمت اصلی ترومبوز وریدی را تشکیل می‌دهد.

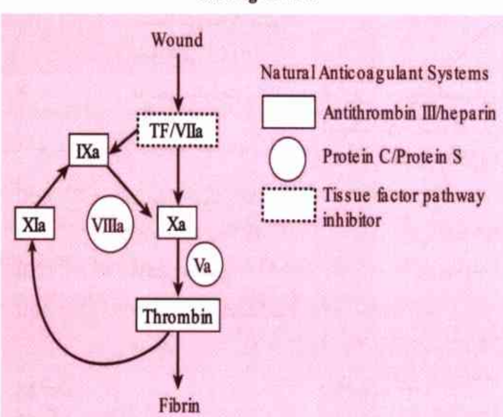
آبشار انعقاد خون

خون با تبدیل فیبرینوژن محلول به فیبرین نامحلول به واسطه ترومبین منعقد می‌شود. چندین پروتئین موجود در گردش خون در یک سری از واکنش‌های آبشاری محدود تجزیه پروتئینی[1] دخالت دارند (شکل ۲-۳۴). در هر مرحله یک فاکتور انعقادی زیموژن[2] تحت تجزیه پروتئینی محدودی قرار گرفته و به یک پروتئاز فعال (مثل فاکتور VII که به فاکتور VIIa تبدیل می‌شود) تبدیل می‌گردد. هر فاکتور پروتئازی فاکتور انعقادی را یکی پس از دیگری و تا رسیدن به فاکتور نهایی (فاکتور IIa) در تشکیل ترومبین فعال می‌کند. برخی از این فاکتورها هدف دارودرمانی هستند (جدول ۱-۳۴).

ترومبین نقشی اساسی در هموستاز دارد. در تشکیل لخته، ترومبین با تأثیر پروتئاز گونه، پپتیدهای کوچک فیبرینوژن را می‌شکند و اجازه می‌دهد فیبرینوژن، پلیمریزه و به لخته فیبرینی تبدیل شود. همچنین ترومبین بسیاری از فاکتورها را در راستای تشکیل لخته فعال می‌کند که منجر به تولید ترومبین بیشتر می‌شوند و فاکتور XIII را (ترانس آمینازی که با پلیمر فیبرین ارتباط برقرار کرده و لخته را پایدار می‌سازد) فعال می‌سازد. ترومبین یک فعال‌کننده قوی پلاکت بوده و میتوژن است.



Clotting in Vivo



شکل ۲-۳۴. مدلی از انعقاد خون، همراه فاکتور بافتی (TF)، فاکتور VII یک کمپلکس فعال شده (VIIa-TF) را تشکیل می‌دهد که تبدیل فاکتور IX را به فاکتور فعال شده IXa را کاتالیز می‌کند. فاکتور فعال شده XIa نیز باعث کاتالیز واکنش اخیر می‌گردد. مهارکننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI) فعالیت کاتالیزی کمپلکس VIIa-TF را مهار می‌کند. این آبشار چنان که در شکل نشان داده می‌شود، پیشروی می‌کند. محصول نهایی تبدیل فیبرینوژن به فیبرین است، که جزء ضروری یک لخته کاربردی است. دو داروی مهم ضدانعقاد، هپارین و وارفارین، عملکردهای بسیار متفاوتی دارند. هپارین در خون عمل می‌کند و مستقیماً فاکتورهای ضدانعقادی مخصوصاً آنتی‌ترومبین را فعال می‌کند که آن هم موجب می‌شود فاکتورهای نشان داده شده درون مربع‌ها غیرفعال شوند. محل عمل وارفارین، کبد است که سنتز فاکتورهای درون دایره را مهار می‌کند. پروتئین‌های C و S، اثرات ضدانعقادی خود را با غیرفعال‌کردن فاکتورهای فعال شده Va و VIIIa اعمال می‌کنند.

1- Proteolytic
2- Zimogen

جدول ۱-۳۴ فاکتورهای لخته‌کننده خون و داروهای مؤثر بر آنها

اجزاء یا عوامل	نام متداول	هدف برای عملکرد
I	فیبرینوژن	
II	پروترومبین	هپارین (IIa)؛ دابیگاتران، وارفارین (سنتز)
III	ترومبوپلاستین بافتی	
IV	کلسیم	
V	پرواکسلرین	
VII	پروکانورتین	وارفارین (سنتز)
VIII	فاکتور آنتی‌هموفیلیک (AHF)	
IX	فاکتور کریسمس، جزء ترومبوپلاستین پلاسمایی (PTC)	وارفارین (سنتز)
X	فاکتور استوارت ـ پراور	هپارین، ریواروکسیبان، آپیکسابان، اندوکسابان (Xa) ـ وارفارین (سنتز)
XI	دودمان ترومبوپلاستین پلاسمایی (PTA)	
XII	فاکتور هاگمن	
XIII	فاکتور تثبیت‌کننده فیبرین	
پروتئین C و S		وارفارین (سنتز)
پلاسمینوژن		آنزیم‌های ترومبولیتیک و آمینوکاپروئیک اسید

برای جزئیات بیشتر به شکل ۲-۳۴ و متن مراجعه کنید.

ترومبین همچنین با فعال‌کردن مسیر پروتئین C که پاسخ به لخته‌شدن را کند می‌کند، موجب اثرات ضدانعقادی می‌گردد (شکل ۲-۳۴). بنابراین به نظر می‌رسد که پاسخ به آسیب عروقی پیچیده باشد. این مراحل به دقت تنظیم می‌گردد تا اطمینان حاصل شود که تحت شرایط طبیعی، ترمیم آسیب عروقی صورت می‌پذیرد، بدون این که ترومبوز و ایسکمی متعاقب آن ایجاد شود. این بدان معنی است که پاسخ مناسب و قابل برگشت است. بالاخره بازسازی و ترمیم عروقی، با برگشت به حالت استراحت سلول‌های اندوتلیال غیرانعقادی رخ می‌دهد.

شروع تشکیل لخته: کمپلکس فاکتور بافتی ـ VIIa

آغازگر اصلی انعقاد خون در بدن مسیر فاکتور بافتی (TF) - فاکتور VIIa است (شکل ۲-۳۴). فاکتور بافتی پروتئینی غشایی است که در سراسر غشای خارجی عروق وجود دارد، اما به‌طور طبیعی به شکل فعال درون عروق ظاهر نمی‌گردد. حضور TFروی اندوتلیوم مصدوم یا خونی که از رگ خارج و به بافت می‌رود، موجب اتصال TF به فاکتور VIIa می‌گردد. سپس این کمپلکس، فاکتورهای X و IX را فعال می‌کند. فاکتور Xa همراه با فاکتور Va کمپلکس پروترومبیناز را روی سطح سلول‌های فعال شده تشکیل می‌دهند که تبدیل پروترومبین (فاکتور II) به ترومبین (فاکتور IIa) را کاتالیز می‌کند. ترومبین نیز بیشتر فاکتورهای V، VIII و XI، را فعال کرده و در نتیجه موجب تقویت تشکیل ترومبین می‌شود. فعال‌سازی فاکتور X که با TF فاکتور VIIa کاتالیز می‌گردد، یا مهارکننده مسیر فاکتور بافتی تنظیم (TFPI) می‌شود. بنابراین بعد از فعال‌سازی فاکتور X به Xa توسط TF-VIIa باعث گسترش بیشتر لخته به وسیله تقویت فیدبکی ترومبین با فاکتورهای ذاتی مسیر VIII و IX می‌شود (این مطلب بیانگر آن است که چرا بیماران دچار نقص در فاکتور VIII یا IX (به ترتیب هموفیلی A و هموفیلی B) از اختلال خونریزی شدید رنج می‌برند.

همچنین مهم است بدانیم که مکانیسم انعقاد در بدن در حالت محلول اتفاق نمی‌افتد و جایگاه آن سطح سلول فعال شده است که فسفولیپیدهای آنیونی مثل فسفاتیدیل سرین را بروز می‌دهد و با واسطه پل کلسیمی بین فسفولیپیدهای آنیونی و دنباله‌های گاماکربوکسی گلوتامیک اسید در فاکتورهای لخته‌کننده انجام می‌گیرد. اساس استفاده از شلاتورهای کلسیم مثل اتیلن دی‌آمین تترااستیک اسید[1] (EDTA) یا سیترات برای جلوگیری از لخته‌شدن خون در لوله آزمایش، همین امر است.

آنتی‌ترومبین[2] **(AT)** یک ضدانعقاد درون‌زاد و عضوی از خانواده مهارکننده سرین پروتئاز (سرپین) است. این ماده سرین پروتئازها، IIa، IXa، Xa، XIa و XIIa، را غیرفعال می‌سازد. ضدانعقادهای درون‌زاد **پروتئین C** و **پروتئین S** آبشار انعقاد خون را با تجزیه پروتئینی دو فاکتور Va و VIIIa تضعیف می‌کنند. از دید تکاملی، جالب است که فاکتورهای V و VIII دارای یک ساختار کلی و به میزان زیادی شبیه هم بوده و دارای یک ژن مشترک اجدادی هستند؛ به عبارت دیگر سرین پروتئازها

1- Ethylenendiamine tetracetic acid
2- Antithrombin

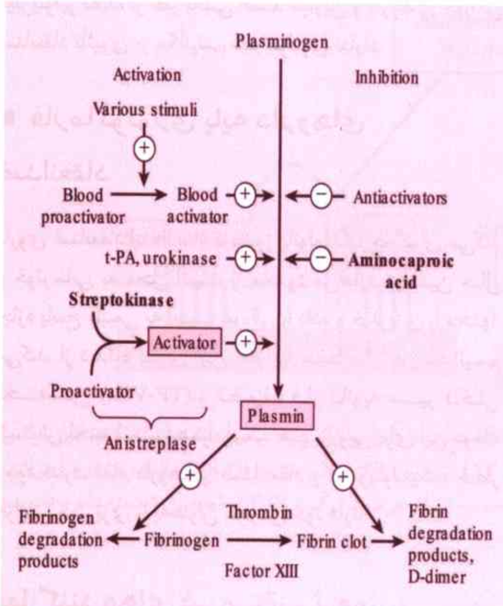
از جد مشترک شبه تریپسینی منشأ گرفته‌اند. بنابراین کمپلکس آغازگر TF-VIIa، سرین پروتئازها و کوفاکتورها، هر کدام مکانیسم تضعیف‌کنندگی خاص خود را دارند (شکل ۲-۳۴). نقص در ضدانعقادهای طبیعی موجب خطر بالایی از ترومبوز وریدی می‌گردد. شایع‌ترین نقص در سیستم طبیعی ضدانعقاد، یک جهش ژنی در فاکتور V (فاکتور V لیدن) است که موجب غیر فعال‌شدن آن توسط مکانیسم پروتئین C و S می‌شود.

فیبرینولیز

فیبرینولیز فرآیند هضم فیبرین توسط پروتئاز مخصوص فیبرین، پلاسمین، است. سیستم فیبرینولیزی شبیه سیستم انعقاد است چرا که شکل پیش‌ساز سرین پروتئاز پلاسمین، به فرم غیرفعال تحت عنوان پلاسمینوژن در گردش خون وجود دارد. در پاسخ به آسیب سلول‌های اندوتلیال، فعال‌کننده بافتی پلاسمینوژن (t-PA) را سنتز و آزاد می‌کنند که پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کنند (شکل ۳-۳۴). پلاسمین شکل لخته را به هم ریخته و گسترش آن را با هضم پروتئولیزی فیبرین، محدود می‌سازد.

پلاسمینوژن و پلاسمین هر دو دارای دنباله‌ای مخصوصی هستند که به لیزین‌های که روی لخته فیبرینی ظاهر شده‌اند می‌چسبند و لخته را برای فرآیند فیبرینولیزی تحت‌تأثیر قرار می‌دهند. باید به این نکته توجه شود که اتصال اختصاصی آنها به لخته تنها در سطوح فیزیولوژیک t-PA مشاهده می‌شود. در سطوح فارماکولوژیک، t-PA استفاده شده در درمان‌های ترومبولیتیکی، باعث ایجاد حالت تجزیه سیستمیک همراه با افزایش خطر خونریزی می‌شود. همانند انعقاد، تنظیم‌کننده‌های منفی فیبرینولیز هم وجود دارد: سلول‌های اندوتلیال، مهارکنندهٔ فعال‌کننده پلاسمینوژن[1] را سنتز و آزاد می‌کنند تا t-PA مهار شود؛ به علاوه آنتی‌پلاسمین α_2 در غلظت‌های بالا در خون گردش می‌کند و تحت شرایط فیزیولوژیک هر پلاسمینی که به لخته متصل نیست، به سرعت غیرفعال می‌شود، اگرچه این سیستم تنظیمی با دوزهای درمانی فعال‌کننده‌های پلاسمینوژنی سرکوب می‌شود.

اگر سیستم‌های انعقاد و فیبرینولیز در اثر بیماری (به‌طور پاتولوژیک) فعال شوند، سیستم هموستاز از کنترل خارج می‌شود و موجب بروز لخته یا خونریزی داخل عروقی در سراسر بدن می‌گردد. این فرآیند که **انعقاد منتشر داخل عروقی[2] (DIC)** نامیده می‌شود، ممکن است متعاقب آسیب بافتی، سرطان‌های پیشرفته، اورژانس‌های بارداری نظیر جفت سرراهی و



شکل ۳-۳۴. شمایی از سیستم فیبرینولیتیک. پلاسمین آنزیم فعال فیبرینولیزی است. چندین فعال‌کننده که به صورت بالینی مفید هستند در سمت چپ به صورت پررنگ نمایش داده شده است. آنیس تریپلاز تلفیقی از استرپتوکیناز و پلاسمینوژن پیش فعال‌کننده می‌باشد. آمینوکاپروئیک اسید (راست) فعال‌شدن پلاسمینوژن به پلاسمین را مهار می‌کند و در برخی اختلالات خونریزی مفید است. (t-PA، فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی است).

محصولات باقی‌مانده از لقاح یا عفونت‌های باکتریایی رخ دهد. درمان DIC شامل کنترل بیماری زمینه‌ای است و اگر این امر میسر نشود، DIC غالباً کشنده است.

تنظیم سیستم فیبرینولیزی در بسیاری از درمان‌ها مفید واقع می‌شود. افزایش فیبرینولیز، درمان مؤثری در بیماری‌های ترومبوتیک است. **فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی**، **اوروکیناز[3]** و **استرپتوکیناز[4]** همگی سیستم فیبرینولیزی را فعال می‌کنند (شکل ۳-۳۴). بالعکس، کاهش فیبرینولیز لخته را در برابر تجزیه محافظت می‌کند و خونریزی ناشی از نارسایی هموستاز را کاهش می‌دهد. **آمینوکاپروئیک اسید[5]** یک مهارکننده

1- Plasminogen activator inhibitor
2- Disseminated intravascular coagulation
3- Urokinase 4- Streptokinase
5- Aminocaproic acid

فیبرینولیز مفید، از نظر بالینی است. هپارین و داروهای خوراکی ضدانعقاد تأثیری بر مکانیسم فیبرینولیزی ندارند.

■ فارماکولوژی پایه داروهای ضدانعقاد

داروی ضدانعقاد ایده‌آل، از ترومبوز پاتولوژیک جلوگیری می‌کند و خونرسانی به محل آسیب را محدود می‌سازد در عین حال اجازه پاسخ طبیعی به آسیب عروقی را داده و خونریزی را محدود می‌کند. از دیدگاه نظری این امر با حفظ فاز اول مکانیسم لخته‌شدن (TF-VIIa) و تضعیف فاز ثانویه مسیر داخلی گسترش لخته (تکثیر) همراه است. هیچ دارویی برای این مرحله وجود ندارد. تمام داروهای ضدانعقاد و فیبرینولیتیک، خطر افزایش خونریزی را به‌عنوان عوارض خود دارند.

مهارکننده‌های غیرمستقیم ترومبین

مهارکننده‌های غیرمستقیم ترومبین به علت داشتن اثرات آنتی‌ترومبوتیک که با دخالت یک پروتئین جداگانه آنتی‌ترومبین انجام می‌شود، این چنین نامگذاری شده‌اند. **هپارین شکسته نشده (UFH)**[1]، **هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH)**[2] و پنتاساکارید **فونداپارینوکس**[3]، به آنتی‌ترومبین متصل می‌شوند و باعث غیر فعال‌شدن فاکتور Xa می‌گردند (شکل ۴-۳۴). همچنین هپارین شکسته نشده و به میزان کمتر LMWH، موجب غیر فعال‌شدن ترومبین (فعالیت آنتی‌ترومبین) می‌شوند.

هپارین

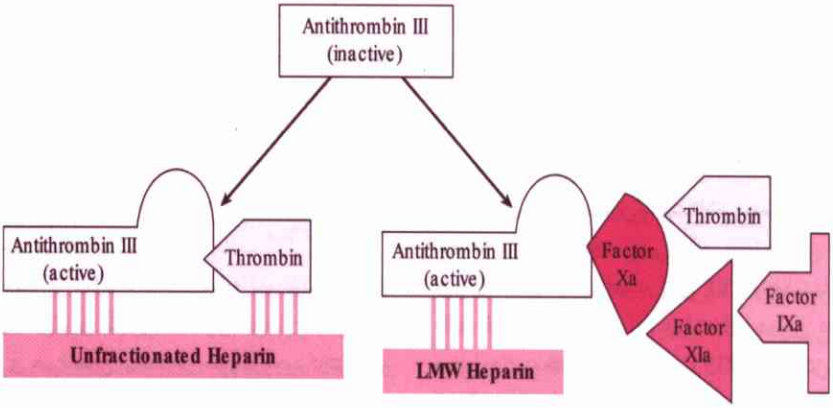
شیمی و مکانیسم عمل

هپارین یک مخلوط ناهمگن موکوپلی‌ساکارید سولفاته است که به سطوح اندوتلیال سلول و پروتئین‌های مختلف پلاسما متصل می‌شود. فعالیت بیولوژیکی آن وابسته به ضدانعقاد درون‌زاد، **آنتی‌ترومبین** است. آنتی‌ترومبین، پروتئازهای فاکتور انعقادی به ویژه ترومبین IIa، IXa و Xa را با تشکیل کمپلکس‌های پایدار و با غلظت‌های هم‌ارز، مهار می‌کند. در غیاب هپارین، این واکنش‌ها کند است و با حضور هپارین تا ۱۰۰۰ برابر تسریع می‌گردد. تنها در حدود یک سوم مولکول‌های موجود در فرآورده‌های تجاری هپارین، اثر تسریع‌کننده دارند که به علت کمبود پنتاساکاریدی مورد نیاز جهت اتصال با تمایل بالا به آنتی‌ترومبین واحد منحصر به فرد است. مولکول‌های فعال هپارین به‌طور محکم به آنتی‌ترومبین متصل شده و موجب تغییر در آرایش ساختاری این مهارکننده می‌شود. این تغییر در آنتی‌ترومبین جایگاه عمل آن را در معرض تداخل سریع‌تر با پروتئازها (فاکتورهای فعال شده لخته‌شدن) قرار می‌دهد. هپارین همچون کوفاکتوری برای واکنش آنتی‌ترومبین - پروتئاز بدون مصرف‌شدن عمل می‌کند و زمانی که کمپلکس آنتی‌ترومبین - پروتئاز تشکیل می‌شود، هپارین به‌طور کامل برای اتصال به آنتی‌ترومبین‌های بیشتر، آزاد می‌شود.

آنتی‌ترومبین به ناحیه هپارین شکسته نشده که حاوی واحدهای تکرار شونده دی‌ساکارید سولفاته (ترکیبی از D- گلوکزامین -L- ایدورونیک اسید و D- گلوکزامین -D- گلوکورونیک اسید)، متصل می‌گردد. قطعات با وزن مولکولی بالای (HMW) هپارین که همچنین با نام UFH هم شناخته می‌شود. با تمایل زیاد به آنتی‌ترومبین، به‌طور چشمگیری انعقاد خون را با مهار سه فاکتور، به ویژه ترومبین و فاکتور Xa مهار می‌کنند. هپارین شکسته نشده، وزن مولکولی بین ۵/۰۰۰ تا ۳۰،۰۰۰ دارد. قطعات زنجیره کوتاه‌تر هپارین با وزن مولکولی پایین (LMW)، فاکتور X فعال شده را مهار می‌کنند اما نسبت به انواع HMW اثر کمتری بر ترومبین دارد. با این وجود، مطالعات متعدد، نشان داده‌اند که هپارین LMW مثل **انوکساپارین**[4]، **دالتپارین**[5] و **تینزاپارین**[6] در حالات مختلف ترومبوز هستند. در واقع این هپارین‌های LMW ـ در مقایسه با UFH، کارآیی مساوی دارند و با تزریق زیر جلدی، فراهمی زیستی آنها افزایش می‌یابد و نیاز به دوز کمتری دارند (یک یا ۲ بار در روز).

از آنجایی که هپارین تجاری حاوی خانواده‌ای از مولکول‌ها با وزن‌های مولکولی مختلف است، که از مخاط روده خوک و یا گاو استخراج می‌شوند، ارتباط بین غلظت فرآورده تجویزی هپارین و اثرات آن روی انعقاد اغلب ضعیف است. بنابراین، UFH اغلب با ارزیابی بیولوژیکی، استاندارد می‌شود. به دلیل وقوع آلودگی در سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۰۸، هپارین در سال ۲۰۰۹ دوباره فرموله شد. این آلودگی به‌صورت تشکیل کندروئیتین سولفات با سولفات بیش از حد معمول بود که سبب بیش از ۱۵۰ نوع عارضه جانبی در بیماران می‌شد. رایج‌ترین عوارض جانبی شامل کاهش فشار خون، تهوع، اختلال و تنفس در طول ۳۰

1- Unfractionated heparin
2- Low-molecular-weight heparin
3- Fondaparinux
4- Enoxaparin
5- Dalteparin
6- Tinzaparin



شکل ۴-۳۴. نمای کارتونی از تفاوت بین هپارین با وزن مولکولی پایین (LMW) و هپارین با وزن مولکولی بالا (هپارین شکسته نشده)، فونداپارینوکس یک فراگمنت پنتا ساکاریدی از هپارین است. آنتی‌ترومبین فعال شده AT III) III)، ترومبین، فاکتور X و چندین فاکتور را شکسته و تخریب می‌کند. اتصال این دارو به AT III می‌تواند سبب افزایش عملکرد کاتالیتیکی AT III به ۱۰۰۰ برابر می‌شود. ترکیب AT III با هپارین شکسته نشده، تخریب هر دو فاکتور Xa و ترومبین را افزایش می‌دهد. ترکیب با فونداپارینوکس یا هپارین LMW تخریب Xa با انتخاب بیشتری سبب می‌شود.

دقیقه انفوزیون است. در پاسخ به این واقعه هپارین سدیم با ارزیابی‌های زیستی و اندازه‌گیری‌های بسیار باکیفیت برای تشخیص بهتر آلودگی دوباره فرموله شد. این فرمولاسیون منجر به کاهش قدرت نزدیک به ۱۰ درصدی دارو شد. هپارین USP هم‌اکنون در سازمان استاندارد (IS) بین‌المللی بهداشت جهانی به منظور هماهنگ کردن دوز واحد در حال بررسی است. انوکساپارین از همان منابع هپارین معمولی به دست می‌آید، اما مقدار آن در هر میلی‌گرم مقدار آن مشخص است. از طرف دیگر دالتپارین، تینزاپارین و داناپاروئید[1] (هپارانوئید LMW حاوی هپاران سولفات، درماتان سولفات و کندروئیتین سولفات) به‌عنوان واحدهای ضدفاکتور Xa اختصاصی شده‌اند.

کنترل اثر هپارین

کنترل دقیق زمان ترمبوبلاستین نسبتاً فعال شده[2] (aPPT یا PPT) در بیمارانی که UFH دریافت می‌کنند ضروری است. همچنین ممکن است مقادیر UFH با تیتراسیون متوسط پروتامین (سطوح درمانی ۰/۴-۰/۲ واحد در میلی‌لیتر) یا واحدهای آنتی Xa (سطوح درمانی ۰/۷-۰/۳ واحد در میلی‌لیتر) مشخص گردد. دوز هپارین‌های LMW به علت فارماکوکینتیک و سطوح پلاسمایی قابل پیش‌بینی، در بیماران با عملکرد طبیعی کلیه‌ها، بر پایه وزن تعیین می‌گردد. بنابراین معمولاً سطوح هپارین LMW به جز در عدم کفایت کلیه‌ها، چاقی و بارداری اندازه‌گیری نمی‌شود. سطوح هپارین LMW را می‌توان با واحدهای آنتی Xa تعیین کرد. حداکثر غلظت درمانی با دوز ۱-۰/۵ واحد بر میلی‌لیتر به‌صورت ۲ بار در روز و یا ۱/۵ واحد بر میلی‌لیتر ۱ بار در روز، ۴ ساعت پس از تجویز آشکار می‌گردد.

سمیت

A. خونریزی و اثرات متفرقه

عارضه جانبی مهم هپارین، خونریزی است. این خطر با انتخاب آگاهانه بیمار و کنترل دقیق دوزدارو کاهش می‌یابد. زنان سالمند و بیماران دچار نارسایی کلیوی بیشتر مستعد خونریزی هستند. هپارین منشأ حیوانی دارد و باید در بیماران داروی حساسیت با احتیاط مصرف شود. افزایش در ریزش مو و طاسی قابل برگشت نیز گزارش شده است. در برخی موارد درمان طولانی مدت با هپارین موجب پوکی استخوان و شکستگی‌های خود به خودی شده است. هپارین با آزادسازی لیپوپروتئین لیپاز از بافت‌ها موجب تسریع پاک‌سازی چربی خون بعد از صرف غذا می‌شود و با استفاده طولانی مدت از آن، کمبود مینرالوکورتیکوئیدها هم گزارش شده است.

B. ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT[3])، یک حالت کلی افزایش

1- Danaparoid
2- Activated partial thromboplastin time
3- Heparin-induced thrombocytopenia

توان انعقاد است که در ۴-۱ درصد از افراد تحت درمان با UFH به مدت حداقل ۷ روز رخ می‌دهد. بیماران جراحی در معرض بیشترین خطر قرار دارند. شیوع HIT در کودکان خارج از بخش مراقبت ویژه، کمتر است و در خانم‌های باردار به نسبت نادر است. ممکن است خطر HIT در افراد تحت درمان با UFH با منشأ گاوی در مقایسه با هپارین خوکی بالاتر و در آنهایی که فقط با LMWH درمان می‌شوند، کمتر باشد.

مرگ‌ومیر ناشی از HIT، مربوط به وقایع ترومبوتیک است. ترومبوز وریدی شایع‌ترین اتفاق است، ولی انسداد شریان‌های محیطی و مرکزی هم ناشایع نیست. در صورت وجود کاتتر خطر ترومبوز در آن اندام افزایش می‌یابد. نکروز پوستی به ویژه در افرادی که وارفارین مصرف می‌کنند در غیاب مهارکننده مستقیم ترومبین گزارش شده است و احتمالاً به علت کاهش حاد ضدانعقاد پروتئین C (ضدانعقاد وابسته به ویتامین K) است که در حضور مقادیر بالای پروتئین‌های پیش انعقادی و در حالت توان افزایش یافته انعقادی رخ می‌دهد.

نکات زیر باید به همه بیمارانی که هپارین دریافت می‌کنند پیشنهاد شوند: شمارش پلاکت‌ها به‌طور مکرر انجام شود، بروز ترومبوسیتوپنی در فاصله زمانی پاسخ ایمنی به هپارین، می‌تواند مشکوک به HIT باشد؛ و هر ترومبوز جدیدی که در بیماران تحت درمان با هپارین اتفاق می‌افتد، احتمال HIT را افزایش می‌دهد. بیمارانی که، HIT دچار می‌شوند، با قطع هپارین و تجویز یک مهارکننده مستقیم ترومبین درمان می‌گردند.

موارد منع مصرف

هپارین در بیماران مبتلا به HIT، افزایش حساسیت به دارو، خونریزی فعال، هموفیلی، ترومبوسیتوپنی شدید، پورپورا، افزایش شدید فشارخون، خونریزی داخل جمجمه، اندوکاردیت عفونی، سل فعال، زخم‌های لوله گوارش، تهدید به سقط، کارسینوم احشایی یا بیماری‌های پیشرفته کبدی و کلیوی منع مصرف دارد. بیمارانی که به تازگی جراحی‌های مغز، ستون فقرات یا چشم داشته‌اند و بیمارانی که مایع مغزی نخاعی آنها از کشیده شده یا تحت بی‌حسی‌های موضعی نخاعی قرار گرفته‌اند، باید از مصرف هپارین پرهیز کنند. با وجود این که هپارین از جفت عبور نمی‌کند، اما باید در زنان باردار فقط در صورت نیاز مبرم مصرف شود.

تجویز و مقدار مصرف

مورد مصرف هپارین در بخش فارماکولوژی بالینی شرح داده شده است. غلظت پلاسمایی ۰/۴-۰/۲ واحد بر میلی‌لیتر (برحسب تیتراسیون با پروتامین) یا ۰/۷-۰/۳ واحد بر میلی‌لیتر (برحسب واحد آنتی Xa) در بیماران مبتلا به ترومبوز وریدی، از آمبولی ریوی جلوگیری می‌کند. این غلظت به‌طور کلی ۱/۵ تا ۲/۵ برابر با PTT بیشتر از سطح پایه است. هر چند استفاده از PTT برای پایش هپارین با مشکلاتی همراه است. هیچ جدول استانداردی مانند آنچه برای زمان پروترومبین (PT) و INR مربوط به آن موجود است، برای PTT وجود ندارد. میزان در قالب PTT در ثانیه‌ها برای غلظت‌های هپارین در سیستم‌ها و محلول‌های مختلف متنوع است. PTT برای پایش مورد استفاده قرار گیرد، باید آزمایشگاه زمان لخته را به گونه‌ای تعیین کند که معادل سطح درمانی باشد که از تیتراسیون پروتامین یا فعالیت آنتی Xa (همان‌طور که در بالا ذکر شد)، به دست می‌آید.

علاوه بر این، برخی بیماران سطح پایه PTT طول کشیده‌ای دارند که مربوط به کمبود فاکتور یا مهارکننده‌ها (که می‌توانند خطر خونریزی را افزایش دهند) یا ضدانعقاد لوپوسی (که با افزایش خطر خونریزی همراه نیست بلکه با افزایش خطر ترومبوز همراه است) است. به کارگیری PTT برای ارزیابی چنین بیمارانی بسیار مشکل است. یک جایگزین برای آن استفاده از فعالیت آنتی Xa برای ارزیابی غلظت هپارین است؛ آزمایشی که در حال حاضر به‌صورت گسترده در دستگاه‌های انعقادی اتوماتیک در دسترس قرار دارد. این روش غلظت هپارین را بسیار دقیقتر اندازه‌گیری می‌کند؛ هر چند ارزیابی کلی از بی‌نقصی راه داخلی PTT را فراهم نمی‌کند.

راهکار زیر پیشنهاد می‌گردد: پیش از شروع هرگونه درمان ضدانعقادی، سلامتی سیستم هموستاتیک بیمار با بررسی سابقهٔ حوادث خونریزی دهنده و گرفتن PT و PTT پایه باید به دقت ارزیابی شود. اگر زمان لخته طول کشیده‌ای وجود داشته باشد، باید علت آن (کمبود یا مهارکننده) پیش از شروع درمان تعیین شده و اهداف درمانی با ارزیابی خطر در برابر فایده طبقه‌بندی گردد. وقتی روش متناوب تجویز هپارین استفاده می‌شود، برای طولانی‌کردن aPTT تا ۲/۵-۲ برابر مقدار طبیعی، باید aPTT یا آنتی Xa شش ساعت بعد از دوز تجویز شده اندازه‌گیری شود. به هر حال، هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) در این موارد ترجیحی است و در بیشتر بیماران نیازی به پایش ندارد.

تجویز پیوسته داخل وریدی هپارین از راه پمپ انفوزیون انجام می‌شود. بعد از تزریق اولیه ۱۰۰-۸۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، انفوزیون پیوسته حدود 15-22unit/kg/h نیاز است تا فعالیت آنتی ـ Xa در محدوده 0/3-0/7units/mL

تثبیت شود. دوز پیشگیری با تجویز زیرجلدی ۵۰۰۰ واحد در هر ۱۲-۸ ساعت میسر می‌شود. به علت خطر تشکیل هماتوم در محل تزریق، هپارین را نباید داخل عضلانی تزریق نمود.

انوکساپارین به‌صورت زیر جلدی در دوزهای ۳۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز یا ۴۰ میلی‌گرم ۱ بار در روز برای پیشگیری تجویز می‌شود. دوز کامل درمان با انوکساپارین، 1mg/kg به‌صورت زیر جلدی در هر ۱۲ ساعت است. این دوز معادل با سطح درمانی ۱-۰/۵ درصد بر میلی‌لیتر، آنتی فاکتور Xa است. بیماران انتخاب شده را می‌توان با 1/5mg/kg به‌صورت یک بار در روز، با هدف رسیدن به مقدار 1/5units/mL آنتی فاکتور Xa، تحت درمان قرار داد. دوز پیشگیری دالتپارین ۵۰۰۰ واحد به‌صورت زیرجلدی ۱ بار در روز است؛ دوز درمانی آن در بیماری وریدی 200units/kg، ۱ بار در روز و در سندرم حاد کرونری 120units/kg، هر ۱۲ ساعت است. هپارین‌های با LMWH در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا با وزن بیش از ۱۵۰ کیلوگرم باید با احتیاط مصرف شود. برای تعیین دوز در این افراد اندازه‌گیری سطح آنتی Xa مفید است.

مولکول صناعی پنتا ساکاریدی فونداپارینوکس با تمایل زیاد، و با فعالیت ویژه بالا به آنتی‌ترومبین متصل و موجب غیر فعال‌شدن مؤثر فاکتور Xa می‌گردند. فونداپارینوکس، نیمه عمر طولانی ۱۵ ساعته دارد که به آن اجازه می‌دهد، به‌صورت ۱ بار در روز تجویز زیرجلدی شود. فونداپارینوکس در پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی وریدی مؤثر است و به نظر می‌رسد در بیشتر افراد واکنش متقاطعی با آنتی‌بادی‌های پاتولوژیک HIT نداشته باشد.

خنثی‌سازی عمل هپارین

فعالیت ضدانعقادی بیش از حد هپارین با قطع دارو، درمان می‌گردد. در صورت بروز خونریزی تجویز یک آنتاگونیست اختصاصی مثل **پروتامین سولفات** انجام می‌شود. پروتامین یک پپتید به شدت قلیایی با بار مثبت است که با بار منفی هپارین به‌صورت یک جفت یون متصل می‌شود تا یک کمپلکس پایدار برای اجتناب از فعالیت ضدانعقادی تشکیل شود. به ازای هر ۱۰۰ واحد هپارین باقی‌مانده در بدن بیمار، 1mg، پروتامین سولفات به‌صورت داخل وریدی داده می‌شود؛ سرعت انفوزیون نباید بیش از 50mg در هر ۱۰ دقیقه باشد. از دادن پروتامین اضافی باید خودداری کرد چرا که خود نیز دارای اثر ضدانعقادی است. خنثی‌سازی هپارین LMW توسط پروتامین کامل نمی‌گردد. مطالعات معدودی پیشنهاد می‌کنند که 1mg پروتامین سولفات به‌طور نسبی 1mg انوکساپارین را خنثی می‌کند. پروتامین فعالیت فونداپارینوکس را بر نمی‌گرداند. داناپاروئید اضافی را نیز می‌توان با پلاسمافرز از بین برد.

وارفارین و سایر ضدانعقادهای کومارینی

شیمی و فارماکوکینتیک

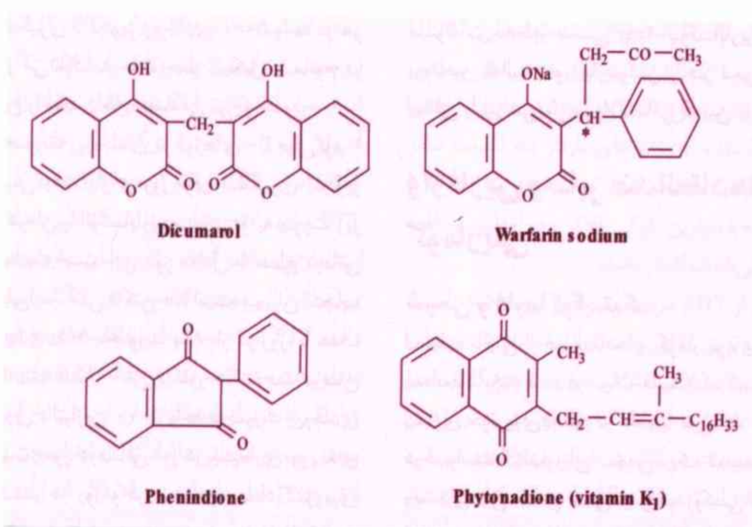
استفاده بالینی از ضدانعقادهای کومارینی، با کشف یک ماده ضدانعقاد ایجاد شده در سیلاژ فاسد شده شبدر شیرین که موجب بیماری خونریزی‌دهنده در دام‌ها می‌شد، آغاز گشت. بنا به درخواست کشاورزان بومی، یک شیمی‌دان در دانشگاه ویسکانسین، عامل سمی بیس‌هیدروکسی کومارین را شناسایی کرد. مشتق سنتز شدهٔ دی‌کومارول و مشابه آن، به‌طور قابل توجه، وارفارین[1] (کلمه آن تشکیل شده از WARF[2] و"arin" که از کلمه کومارین آمده است شکل ۵-۳۴)، در ابتدا به‌عنوان جونده کش استفاده می‌شدند. در دهه‌های ۱۹۵۰، وارفارین (تحت نام تجاری کومادین) به‌عنوان یک عامل ضدترومبوز در انسان‌ها معرفی شد. وارفاین یکی از رایج‌ترین داروهای تجویزی است که توسط تقریباً ۱/۵ میلیون نفر مصرف می‌شود.

وارفارین، عموماً به صورت ملح سدیم با فراهمی زیستی ۱۰۰٪ تجویز می‌گردد. بیش از ۹۹ درصد از وارفارین راسمیک، به آلبومین پلاسما متصل می‌شود که این امر ممکن است دلیل حجم کم توزیع آن باشد (فضای آلبومینی). نیمه عمر آن در پلاسما طولانی است (۳۶ ساعت) و به‌طور تغییر نیافته از ادرار دفع نمی‌گردد. وارفارین در مصارف بالینی به صورت مخلوط راسمیک، ترکیب مساوی از هر دو انانتیومر به کار می‌رود. وارفارین S- چپگرد چهار برابر قوی‌تر از وارفارین R- راستگرد است. این مشاهده در فهم ماهیت انتخاب فضایی تداخلات دارویی وارفارین کمک می‌کند.

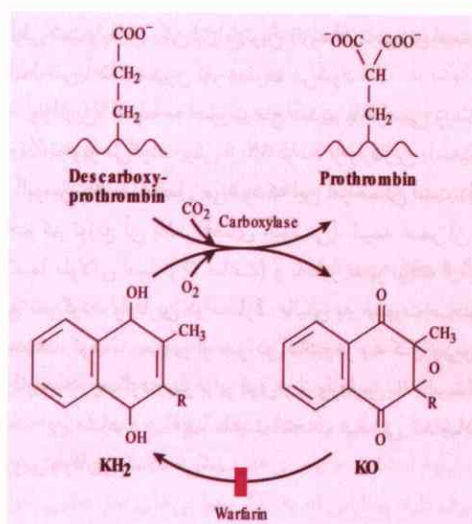
مکانیسم عمل

ضدانعقادهای کومارینی، "گاما ـ کربوکسیلاسیون" دنباله‌های گلوتاماتی در پروترومبین و فاکتورهای VII، IX و X را همانند پروتئین‌های ضدانعقاد درون‌زاد C و S، متوقف می‌کنند (شکل ۲-۳۴ و جدول ۱-۳۴ را ببینید). این مهار موجب تولید مولکول‌های ناقص فاکتور انعقادی می‌شود که از لحاظ

1- Warfarin
2- Wisconsin alumni research foundation



شکل ۵-۳۴. فرمولاسیون ساختاری چند داروی ضدانعقاد خوراکی و همچنین ویتامین K. اتم کربن وارفارین که با ستاره نشان‌دار شده است، یک مرکز غیر قرینه می‌باشد.



شکل ۶-۳۴. چرخه ویتامین K، تغییرات متابولیک ویتامین K همراه با تولید فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K. ویتامین K_1 و K_2 احیا شده و به فرم فعال هیدروکینون (KH_2) تبدیل می‌شوند. اکسیداسیون ویتامین K به فرم اپوکسید (KO) با کربوکسیلاسیون پروترومبین توسط آنزیم کربوکسیلاز جفت می‌شود. فعال‌شدن مجدد اپوکسید ویتامین K مرحله‌ای است که به وارفارین حساس می‌باشد (وارفارین). بنیان R روی مولکول ویتامین K نشانه زنجیره جانبی ۲۰ کربنی فتیل در ویتامین K_1 و یک زنجیره جانبی ۳۰ تا ۶۵ کربن پلی‌پرنیل در ویتامین K_2 است.

بیولوژیکی غیرفعال هستند. واکنش کربوکسیلاسیون پروتئین با اکسیداسیون ویتامین K جفت می‌شود، این ویتامین، جهت فعال‌شدن مجدد باید احیا گردد. وارفارین از متابولیسم احیای اپوکسید ویتامین K غیرفعال به منظور برگشت به فرم فعال هیدروکینونی جلوگیری می‌کند (شکل ۶-۳۴). جهش در آنزیم مسئول عمل فوق، (ویتامین K اپوکسید ردوکتاز)، می‌تواند موجب افزایش مقاومت ژنتیکی به وارفارین در انسان‌ها و به ویژه در موش‌های صحرایی (Rats) شود.

تأثیر وارفارین با تأخیر ۱۲-۸ ساعته آشکار می‌شود. اثر ضدانعقادی آن نتیجهٔ تعادلی بین سنتز نسبتاً مهار شده و تجزیه بدون تغییر چهار فاکتور انعقادی وابسته به ویتامین K می‌باشد. مهار ایجاد شده در لخته‌شدن، به نیمه عمرهای تجزیه آنها در گردش خون وابسته است. این نیمه عمرها جهت فاکتورهای VII، IX، X و II به ترتیب ۶، ۲۴، ۴۰ و ۶۰ می‌باشد. پروتئین C همچون فاکتور VIIa نیمه عمر کوتاهی دارد. بنابراین اثرات سریع وارفارین در تخلیه فاکتور پیش‌انعقادی VII و پروتئین C ضد انعقادی که به‌طور متضاد می‌توانند سبب افزایش فاز وضعیت انعقادی، به واسطه افزایش فعالیت پروتئین C و فاکتورهای پیش انعقادی باشد (ادامه را ببینید). به همین دلیل در بیماران با افزایش فاز انعقادی نظیر DVT حاد یا PE، VFH یا هپارین LMW همیشه جهت رسیدن به اثرات ضد انعقادی تسریع شده استفاده می‌شود تا وارفارین به قدرت لازم جهت

تخلیه فاکتورهای انعقادی برسد. طول دوره این اثر (رسیدن وارفارین به اثر مطلوب خود) ۵ تا ۷ روز است.

سمیت

وارفارین به سرعت از جفت عبور می‌کند و می‌تواند موجب اختلالات خونریزی‌دهنده در جنین شود. به‌علاوه پروتئین‌های حاوی دنباله‌های γ- کربوکسی گلوتامات که در استخوان و خون جنین یافت می‌شوند، ممکن است تحت‌تأثیر وارفارین قرار بگیرند. این دارو می‌تواند موجب نقص‌های جدی تشکیل استخوان در نوزاد شود. بنابراین وارفارین در هنگام بارداری نباید تجویز شود. گاه نکروز پوستی همراه با کاهش فعالیت پروتئین C در هفته‌های ابتدایی درمان اتفاق می‌افتد. به‌طور نادر، این پدیده موجب انفارکتوس شدید سینه‌ها، بافت‌های چربی، روده و اندام‌ها می‌گردد. ضایعه پاتولوژیک مرتبط با انفارکتوس خونریزی‌دهنده، ترومبوز وریدی است که گمان می‌رود ناشی از کاهش سنتز پروتئین C القا شده توسط وارفارین باشد.

تجویز و مقدار مصرف

درمان با وارفارین باید با دوزهای استاندارد اولیه ۱۰-۵ میلی‌گرم شروع می‌شود نه همچون گذشته که از دوزهای بالای بارگیری استفاده می‌شد. تنظیم اولیه زمان پروترومبین حدود ۱ هفته طول می‌کشد که معمولاً به موجب آن دوز نگهدارنده ۷-۵ میلی‌گرم در روز را تجویز می‌کنند. **زمان پروترومبین (PT)** باید آن قدر افزایش یابد تا بتواند ۲۵ درصد فعالیت ضدانعقادی طبیعی را ایجاد نماید و در همین حد برای طولانی مدت حفظ شود. اگر فعالیت کمتر از ۲۰ درصد باشد، دوز وارفارین باید تا بالارفتن فعالیت به بیش از ۲۰ درصد کاهش یابد یا حذف شود. پلی‌مورفیسم ارثی در 2CYP2C9 و VKORC1 اثرات معنی‌داری در دوزبندی وارفارین دارند به هر حال الگوریتم‌های تنظیم دوز برمبنای اطلاعات ژنتیکی ارجحیت خاصی نسبت به الگوریتم‌های استاندارد بالینی در کارآزمایی بالینی نشان نداده است (فصل ۵ را ببینید).

محدوده درمانی ضدانعقادهای خوراکی برحسب نسبت بین‌المللی نرمال شده (INR) تعریف می‌گردد. INR، نسبت زمان پروترومبین (زمان پروترومبین فرد بیمار به میانگین زمان پروترومبین طبیعی در آزمایشگاه)(ISI) است حال آنکه توان TSI به شاخص بین‌المللی حساسیت[1] اشاره دارد و وابسته به واکنشگرها و وسایل ویژه مورد استفاده در تشخیص است. ISI برای مرتبط ساختن زمان‌های اندازه‌گیری شده پروترومبین به یک ترومبوپلاستین استاندارد مرجع WHO[2] به کار می‌رود؛ بنابراین زمان‌های پروترومبین انجام شده با وسایل کالیبره شده مختلف و واکنشگرهای متنوع باید INR یکسانی برای نمونه مورد آزمایش، ارائه دهند. برای اغلب واکنشگرها و وسایل مورد مصرف اخیر، ISI نزدیک به ۱ است و این موجب می‌شود که INR، تقریباً نسبت زمان پروترومبین بیمار به میانگین زمان پروترومبین طبیعی باشد. INR پیشنهادی برای پیشگیری و درمان بیماری ترومبوز، ۳-۲ است. بیمارانی که دریچه مصنوعی قلب دارند (مثلاً خطر tilting) یا سایر حالات درمانی که خطر ترومبوز را افزایش می‌دهد، محدودهٔ ۳/۵-۲/۵ برای آنها توصیه می‌گردد. در حالی که INR طویل شده به‌طور گسترده به عنوان معیاری از سیستم انعقادی در بیماری کبدی و سایر اختلالات کاربرد دارد که در بمیاران با وضعیت نرمال درمان با وارفارین معتبر شده است.

گاه بیماران به وارفارین مقاومت نشان می‌دهند که تحت عنوان پیشرفت یا عود ترومبوز حین درمان معرفی می‌گردد. در این افراد میزان INR را افزایش می‌دهند (که با افزایش خطر خونریزی همراه است) یا به سمت استفاده از فرم دیگر ضدانعقاد سوق داده می‌شوند (مثل تزریق روزانه LMWH). مقاومت به وارفارین، بیشترین شیوع را در بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته، به ویژه با منشأ گوارشی (سندرم تروسو) دارد. مطالعه جدیدی مشخص کرده که در جلوگیری از ترومبوآمبولی وریدی عودکننده در بیماران مبتلا به سرطان، LMWH بر وارفارین ارجحیت دارد.

تداخلات دارویی

ضدانعقادهای خوراکی، اغلب با سایر داروها و بیماری‌های مختلف تداخل دارند. این تداخلات به‌طور عمده به اثرات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک تقسیم می‌شوند (جدول ۲-۳۴). مکانیسم‌های فارماکوکینتیک تداخل دارویی با ضدانعقادهای خوراکی در القای آنزیمی CYP2C9 سیتوکروم p450، مهار آنزیم و کاهش اتصال به پروتئین‌های پلاسما هستند. مکانیسم‌های فارماکودینامیک تداخل با وارفارین، سینرژیسم (هموستاز معیوب، کاهش سنتز فاکتور انعقادی، مثلاً در بیماری کبدی)، آنتاگونیسم رقابتی (ویتامین K) و یا به‌صورت یک تغییر در چرخه فیزیولوژیک ویتامین K (مقاومت ارثی به ضدانعقادهای خوراکی) هستند.

1- International sensitivity index
2- World health organization

جدول ۲-۳۴ فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک تداخلات دارویی و بدن با ضدانعقادهای خوراکی

کاهش زمان پروترومبین		افزایش زمان پروترومبین	
فارماکوکینتیک	**فارماکودینامیک داروها**	**فارماکوکینتیک**	**فارماکودینامیک داروها**
آمیودارون	آسپیرین (با دوز زیاد)	باربیتورات‌ها	دیورتیک‌ها
سایمتیدین	سفالوسپورین‌های نسل سوم	کلستیرامین	ویتامین K
دیسولفیرام	هپارین	ریفامپین	
فلوکونازول	آرگاتروبان	**فاکتورهای بدن**	
مترونیدازول[1]	دابیگاتران	مقاومت ارثی	
فلوکونازول[1]	ریواروکسابان	هیپوتیروئیدیسم	
فنیل‌بوتازون[1]	آپیکسابان		
سولفین پیرازون[1]	**فاکتورهای بدن**		
تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول	بیماری‌های کبدی		
	هیپرتیروئیدیسم		

۱. انتخاب فضایی سبب مهار شدن متابولیسم اکسیداتیو انانتیومر S- وارفارین از وارفارین راسمیک می‌شود.

جدی‌ترین تداخل‌ها با وارفارین، تداخل‌هایی است که اثر ضدانعقادی و خطر خونریزی را افزایش می‌دهد. خطرناک‌ترین این تداخلات، تداخلات فارماکوکینتیک با پیرازولون‌ها، فنیل‌بوتازون و سولفین پیرازون است. این داروها نه تنها هیپوپروترومبینمی را افزایش می‌دهند، بلکه فعالیت پلاکتی را مهار می‌کنند و ممکن است موجب زخم معده شوند (فصل ۳۶ را ببینید). مکانیسم تداخل آنها به‌صورت هیپوپروترومبینمی، مهار با انتخاب فضایی تبدیل اکسیداتیو متابولیک S- وارفارین (ایزومر قوی‌تر) و جایگزین‌کردن وارفارین متصل به آلبومین است که جزء آزاد را افزایش می‌دهد. به همین علت و دلایل دیگر فنیل‌بوتازون و سولفین پیرازون در ایالات متحده به‌طور معمول مصرف نمی‌شوند. مترونیدازول، فلوکونازول و تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول نیز با انتخاب فضایی تبدیل متابولیک S- وارفارین را مهار می‌کنند در حالی که آمیودارون، دی‌سولفیرام و سایمتیدین، متابولیسم هر دو انانتیومر را مهار می‌کنند (فصل ۴ را ببینید). آسپیرین، بیماری کبدی و هیپرتیروئیدی اثرات وارفارین ـ آسپرین را تشدید می‌کنند؛ آسپیرین با تأثیر بر روی فعالیت پلاکتی و دوتای بعدی با افزایش سرعت سنتز فاکتورهای انعقادی، این کار را انجام می‌دهند. سفالوسپورین‌های نسل سوم نیز که موجب توقف تولید ویتامین K در لوله گوارش می‌شوند، شبیه وارفارین به‌طور مستقیم ویتامین K اپوکسید ردوکتاز را مهار می‌کنند.

باربیتورات‌ها و ریفامپین با القاء آنزیم‌های کبدی که وارفارین راسمیک را تبدیل می‌کنند، موجب کاهش شدید اثر ضدانعقادی می‌شوند. کلستیرامین در روده به وارفارین متصل شده و جذب و فراهمی زیستی آن را کاهش می‌دهد.

واکنش‌های احیاکننده فارماکودینامیک اثر ضدانعقای، همراه با ویتامین K (سنتز فاکتورهای انعقادی را افزایش می‌دهد)، دیورتیک‌های کلرتالیدون و اسپیرونولاکتون (تغلیظ فاکتور انعقادی)، مقاومت ارثی (جهش در مولکول‌های چرخه فعال‌سازی ویتامین K) و هیپوتیروئیدیسم (کاهش سرعت تولید فاکتورهای انعقادی)، روی می‌دهد.

داروهایی که تأثیر زیادی بر خاصیت ضدانعقاد درمانی ندارند، شامل اتانول، فنوتیازین‌ها، بنزودیازپین‌ها، استامینوفن، اپیوئیدها، ایندومتاسین و اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشند.

خنثی‌سازی عمل وارفارین

اثر ضدانعقادی اضافی و خونریزی ناشی از وارفارین را می‌توان با قطع دارو و تجویز خوراکی یا تزریقی ویتامین K_1 (فیتونادیون[1])، پلاسمای تازه فریز شده، کمپلکس تغلیظ شده پروترومبین مثل ببولین[2] و پروپلکس[3] T و فاکتور VIIa نوترکیب (rFVIIa) خنثی کرد. یک ترکیب تغلیظ شده حاوی ۴ فاکتور II، VII، IX و X اخیراً در ایالات متحده آمریکا جهت مصرف به تأیید رسیده است. ناپدیدشدن این اثر اضافی با غلظت‌های پلاسمایی وارفارین ارتباطی ندارد بلکه با تقویت عمل طبیعی فاکتورهای انعقادی در ارتباط است. در اغلب اثرات اضافی ضدانعقادها به‌جز

1- Phytonadione
2- Bebulin
3- Proplex

خونریزی، تنها به قطع دارو احتیاج است. در خونریزی‌های شدید می‌توان اثر وافارین را با تجویز ترکیب پروترومبین یا rFVIIa همراه با ویتامین K به‌صورت وریدی به سرعت خنثی نمود. توجه به این نکته مهم است که به علت نیمه عمر طولانی وارفارین، ممکن است یک دوز منفرد از ویتامین K یا FVIIa کافی نباشد.

مهارکننده مستقیم خوراکی Xa

مهارکننده‌های Xa خوراکی، نظیر ریواروکسابان، آپیکسابان و اندوکسابان یک دسته جدیدی از داروهای ضد انعقاد خوارکی را نشان می‌دهند که نیازمند پایش می‌باشد. در کنار مهارکننده‌های مستقیم خوراکی ترومبین (که در ادامه آمده است) این داروها اثرات بسیار زیادی به عنوان فارماکوتراپی ضد ترومبوتیک دارند.

فارماکولوژی

رویوارکسابان، آپیکسابان و ادوکسابان فاکتور Xa را در مسیر مشترک نهایی انعقاد مهار می‌کنند (شکل ۲-۳۴ را ببینید) این داروها به عنوان دوز ثابت تجویز شده و نیازمند مانیتورینگ نیستند. این دارو شروع اثر سریعی داشته و نیمه عمر کوتاه‌تری نسبت به وارفارین دارند.

ریواروکسابان فرآهمی زیستی بالایی دارد (در مصرف همزمان با غذا) به دنبال دوز خوراکی، غلظت پلاسمایی در طی ۲ تا ۴ ساعت به دست می‌آید این دارو به‌طور گسترده متصل به پروتئین‌ها می‌شود. این دارو سوبسترای برای سیستم سیتوکروم p450 و ترانسپورتر P- گلیکوپروتئین است. مهارکننده‌های CYP3A4 و P- گلیکوپروتئین (برای مثال کتوکونازول) سبب افزایش اثرات رویواروکسابان می‌شود. یک‌سوم داروهای این گروه بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود. و باقی آنها متابولیزه شده و در مدفوع و ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر دارو ۵ تا ۹ ساعت در بیماران ۲۰ تا ۴۵ سال می‌باشد و در سنین بالا و مبتلا به اختلالات کبدی و کلیوی افزایش می‌دهد.

آپیکسابان فرآهمی زیستی خوراکی معادل ۵۰٪ داشته و جذب طولانی‌مدت سبب افزایش نیمه‌عمر (به‌عنوان مثال ۱۲ ساعت) می‌شود. این دارو سوبسترای سیتوکروم p450 و P- گلیکوپروتئین بوده و در ادرار و مدفوع دفع می‌شوند. مشابه ریواروکسابان مهارکننده‌های CYP3A4 و P- گلیکوپروتئین و نقص در عملکرد کلیوی و کبدی سبب افزایش اثرات داروها می‌شود.

اندوکسابان یک داروی ضد Xa خوراکی می‌باشد. کارآزمایی‌های بالینی در مقابل وارفارین در درمان DVT/PE و جهت پروفیلاکسی با فیبریلاسیون دهلیزی در سال ۲۰۱۳ به چاپ رسیده و هیچگونه ارجحیتی نسبت به وارفارین در درمان اختلالات ترومبوتیک و اختلالات خونریزی‌دهنده نیست. براساس این نتایج به نظر می‌رسد که اندوکسابان به زودی توسط FDA به تأیید می‌رسد.

تجویز و مقدار مصرف

ریواروکسابان در درمان پیشگیری‌کننده از وقایع آمبولیک در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری قلبی دریچه‌ای، پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی به دنبال جراحی لگن و استخوان و زانو و درمان بیماری ترومبوآمبولیک وریدی (VTE) به تأیید رسیده است. دوزهای پروفیلاکسی آن ۱۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی و به ازای هر روز و به مدت ۳۵ روز در موارد جراحی‌های لگن می‌باشد یا ۱۲ روز در جراحی زانو می‌باشد. دردرمان DVT/PE دوز ۱۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۳ هفته و در ادامه با میزان ۲۰ میلی‌گرم در روز است. با توجه به علائم بالینی و فاکتورهای خطر، بیماران VTE به مدت ۳ تا ۶ ماه درمان می‌شوند. ریواروکسابان در درمان طولانی‌مدت در بیماران جهت کاهش خطر عود مجدد بیماری مصرف می‌شود. آپیکسابان در جهت پیشگیری سکته در فیبریلاسیون دهلیزی غیر عروقی مصرف می‌شود. مطالعات اخیر ارجحیت خاصی را در آپیکسابان در مقایسه با درمان‌های استاندارد VTE نظیر هپارین LMW یا وارفارین نشان نمی‌دهد. دوز مورد استفاده فیبریلاسیون دهلیزی به میزان ۵ میلی‌گرم و دوبار در روز می‌باشد. تمام این داروها تا حدودی توسط کلیه و کبد دفع می‌شوند. بنابراین مصرف این عوامل در بیماران با نقص کبدی یا کلیوی توصیه نمی‌شود. در مقابل وارفارین که اثراتش توسط ویتامین K یا فاکتورهای انعقادی پلاسمایی خنثی می‌شود هیچ آنتی‌دوتی جهت مهار داروهای مهارکننده فاکتور Xa وجود ندارد.

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین[1] (DTIs) با اتصال مستقیم به جایگاه فعال ترومبین اثر ضدانعقادی خودشان را اعمال می‌کنند و بنابراین اثرات ترومبین را مهار می‌کنند. این مهارکننده‌ها، برعکس مهارکننده‌های غیرمستقیم ترومبین همچون هپارین و LMWH هستند که از راه آنتی‌ترومبین عمل می‌کنند.

1- Direct thrombin inhibitors

هیرودین[1] و بیوالیرودین[2]، DTIهای دو ظرفیتی هستند که به‌عنوان سوبسترا به هر دو جایگاه کاتالیزی و فعال ترومبین متصل می‌شوند. آرگاتروبان[3] و مِلگاتران[4] مولکول‌های کوچکی هستند که تنها به جایگاه فعال ترومبین اتصال می‌یابند.

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین تجویزی

از زمان بقراط زالوها برای خونگیری به کار گرفته می‌شده‌اند. به تازگی، جراحان از زالوهای طبی برای جلوگیری از ترومبوز در عروق ظریف پیوند شده در انگشت استفاده می‌کنند. هیرودین[5]، یک مهارکننده اختصاصی و برگشت‌ناپذیر ترومبین است که از بزاق زالو تهیه شده است و اکنون به‌صورت نوترکیب، تحت عنوان لپیرودین[6] در دسترس است. فعالیت آن مستقل از آنتی‌ترومبین است؛ به این معنی که این ماده می‌تواند به ترومبین متصل شده، به فیبرین موجود در ترومبوزها برسد و آن را غیرفعال سازد. لپیرودین اثر کمتری بر پلاکت‌ها یا زمان خونریزی دارد و شبیه هپارین باید به‌طور تزریقی تجویز شود و همزمان aPTT نیز کنترل گردد. لپیرودین برای مصرف در بیماران مبتلا به ترومبوزی که ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) دارند نیز توسط FDA، تأیید شده است. لپیرودین از راه کلیه دفع می‌گردد و به علت نداشتن پادزهر، در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی باید با احتیاط بالا مصرف شود. تا ۴۰ درصد بیمارانی که انفوزیون‌های طولانی‌مدت این دارو را دریافت می‌کنند، آنتی‌بادی بر ضد ترکیب ترومبین - لپیرودین تولید می‌کنند. این کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی توسط کلیه از خون پاک نمی‌شوند و ممکن است موجب اثر افزایش یافته ضدانعقادی گردند. برخی از این بیماران اگر دوباره تحت درمان با این دارو قرار گیرند، احتمال بروز واکنش‌های آنافیلاکسی مخاطره‌انگیز در آنها بالا می‌رود. تولید لپیرودین توسط کارخانه سازنده در سال ۲۰۱۲ متوقف شد.

بیوالیرودین، مهارکننده دو ظرفیتی دیگری برای ترومبین می‌باشد که به‌صورت داخل وریدی تجویز می‌شود و ظهور و خاتمه اثر آن سریع است و نیمه عمر کوتاهی دارد. کلیرانس کلیوی آن ۲۰ درصد بوده و باقی‌مانده آن متابولیزه می‌گردد. بیوالیرودین فعالیت پلاکت‌ها را نیز مهار می‌کند و برای استفاده در آنژیوپلاستی کرونری از طریق پوست، دارای تأییدیه FDA است.

آرگاتروبان[7]، مهارکننده ترومبین کوچک مولکولی است که توسط FDA برای مصرف در بیماران مبتلا به HIT، (با یا بدون ترومبوز) و آنژیوپلاستی کرونری، تأیید شده است. این دارو نیمه عمر کوتاهی دارد و توسط انفوزیون مستمر وریدی تجویز می‌گردد (همراه با کنترل aPTT). کلیرانس آن تحت‌تأثیر بیماری کلیوی قرار نمی‌گیرد اما وابسته به عملکرد کبدی است و در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی نیاز به کاهش دوز وجود دارد. بیماران تحت درمان با این دارو، نسبت‌های بین‌المللی طبیعی شده [8] (INRs) بالایی را از خود نشان می‌دهند و به سمت مشکلات وارفارینی سوق می‌یابند (یعنی INRها هم منعکس‌کننده عمل وارفارین و هم آرگاتروبان هستند). (INR در مبحث تجویز وارفارین توضیح داده می‌شود). یک نوموگرام از سوی سازندگان آن برای بررسی این سوق‌یابی تهیه شده است.

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین خوراکی

مزایای مهارکننده‌های مستقیم ترومبین خوراکی شامل فارماکوکینتیک و فراهمی زیستی قابل پیش‌بینی می‌باشد که شرایط را برای استفاده از دوز ثابت و پاسخ قابل پیش‌بینی ضدانعقادی فراهم آورده و پایش ضدانعقادی را به‌صورت روتین غیرضروری می‌سازد. در مجموع این داروها با داروهای تداخل کننده با P450 تداخلی ندارند و شروع و خاتمه اثر سریعشان، شرایط ضدانعقادی فوری را فراهم آورده و در نتیجه نیازی به هم‌پوشانی با داروهای ضدانعقادی اضافی نمی‌باشد.

دابیگاتران اتگزیلات مسیلات[9] اولین داروی خوراکی مهارکننده ترومبین است که توسط FDA به تأیید رسیده است. دابیگاتران در سال ۲۰۱۰ جهت کاهش خطرات ناشی از آمبولی سیستمیک و سکته در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی غیر دریچه‌ای مصرف می‌شد.

فارماکولوژی

دابیگاتران و متابولیت‌های آن مهارکننده‌های مستقیم ترومبین هستند. به دنبال تجویز خوراکی دابیگاتران اتگزیلات مسیلات به دابیگاتران تبدیل می‌شود. فراهمی زیستی خوراکی ۷-۳ درصد است. این دارو سوبسترای برای پمپ بیرون‌ریز p-گلیکوپروتئین است. به هرحال مهارکننده‌ها و یا القاکننده‌های p-گلیکوپروتئین اثر معناداری بر کلیرانس دارو ندارند. مصرف

1- Hirudin
2- Bivalirodin
3- Argatroban
4- Melagatran
5- Hirudin
6- Lepirudin
7- Argatroban
8- International normalized ratios
9- Dabigatran etexilate mesylate

همزمان کتوکونازول، آمیودارون، کینیدین و کلوپیدوگرل با این دارو سبب افزایش اثرات دابیگاتران می‌شود. نیمه عمر دارو در داوطلبین سالم ۱۷-۱۲ ساعت است. نارسایی کلیه سبب طولانی‌تر شدن کلیرانس دارو شده و ممکن است نیاز به تعدیل دوز دارو داشته باشیم. از مصرف این دارو باید در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیه اجتناب نمود.

تجویز و مقادیر مصرف

به‌منظور پیشگیری از سکته و آمبولی سیستمیک در فیبریلاسیون غیردریچه‌ای به میزان ۱۵۰ میلی‌گرم دوبار در روز در بیمارانی که کلیرانس کراتینین آنها بیش از ۳۰mL/min است، بایستی تجویز نمود. در بیمارانی که کلیرانس کراتینین به ۳۰-۱۵mL/min کاهش یافته باشد میزان دوز به ۷۵ میلی‌گرم و دو بار در روز تغییر می‌کند. هیچگونه پایشی نیاز نیست. دابیگاتران PTT و زمان ترومبین را طولانی نموده که در صورت لزوم می‌توان جهت تخمین اثرات دارو از این دو پارامتر استفاده کرد.

سمیت

همچون هر کدام از داروهای ضدلخته، مهمترین سمیت، دابیگاتران خونریزی است. در مطالعه RE-LY افزایش عوارض جانبی همچون واکنش‌های ناخواسته گوارشی و خونریزی گوارشی با وارفارین مقایسه شد. همچنین خطر افزایش بروز خونریزی در مصرف دابیگاتران در بیماران مسن‌تر از ۷۵ سال سن وجود دارد. هیچ پادزهری برای دابیگاتران وجود ندارد. در مواقع مصرف بیش از حد دارو در صورت لزوم حفظ عملکرد کلیوی و یا دیالیز لازم است. فاکتورهای نوترکیب VIIa و با کمپلکس‌های پروترومبین را می‌توان در مواقع خونریزی تهدیدکننده حیات ناشی از دابیگاتران مصرف نمود.

خلاصه‌ای از داروهای جدید ضد انعقاد

داروهای جدید مهارکننده ترومبین و مهارکننده مستقیم Xa خوراکی کارآیی برابری از اثرات ضد انعقادی و کاهش خطر خونریزی (به عنوان عارضه جانبی)، وقتی با وارفارین سنتی مقایسه می‌شوند، دارند. به علاوه این داروها اثرات سریع درمانی داشته، نیازمند پایش نبوده و پنجره درمانی باریکی دارند که توسط رژیم غذایی و سایر داروها تحت تأثیر قرار می‌گیرند و نیازمند پایش درمانی جهت بهینه‌سازی دوز هستند. به هر حال نیمه عمر کوتاه داروهای ضد انعقادی جدید بیماران پذیرش چندانی نسبت به این داروها ندارند. به علاوه هیچ آنتی‌دوتی جهت خنثی کردن دارو در بیمارانی که دچار خونریزی شدند، وجود ندارد، اگرچه آنتی‌دوت‌های خاصی جهت کاربرد بالینی در حال بررسی هستند. با توجه به نیاز به مصرف یک یا دو بار در روز، عدم نیاز به پایش درمانی و تداخلات کم دارو ـ دارو و غذا ـ دارو این داروها با وارفارین به منظور پیشگیری و درمان بیماری‌های ترومبوتیک در چالش هستند.

■ فارماکولوژی پایه داروهای فیبرینولیتیک

داروهای فیبرینولیتیک، به سرعت باکاتالیز کردن واکنش تشکیل سرین پروتئاز **پلاسمین** از زیموژن پیش‌ساز آن (پلاسمینوژن)، ترومبوزها را از بین می‌برد (شکل ۳-۳۴). این داروها وقتی به‌صورت وریدی تجویز شوند، به گونه‌ای عمومی باعث از بین‌بردن لخته‌ها می‌شوند. بنابراین هم ترومبوزهای حمایت‌کننده هموستاز و هم ترومبوآمبولی‌های هدف را از بین می‌برند. مطلب داخل کادر، داروهای ترومبولیتیک در انفارکتوس حاد میوکارد را شرح می‌دهد که یکی از کاربردهای مهم این داروها است.

فارماکولوژی

استرپتوکیناز[1] پروتئینی است که توسط استرپتوکوک‌ها سنتز می‌شود و به پلاسمینوژن پیش فعال‌کننده ملحق می‌گردد. این کمپلکس آنزیمی، تبدیل پلاسمینوژن غیرفعال به پلاسمین فعال را کاتالیز می‌کند. **اوروکیناز**[2] یک آنزیم انسانی است که توسط کلیه ساخته می‌شود و مستقیماً پلاسمینوژن را به پلاسمین فعال تبدیل می‌کند. پلاسمین به خودی خود مورد استفاده قرار نمی‌گیرد، زیرا به‌طور طبیعی مهارکننده‌هایی در پلاسما ایجاد می‌گردند که مانع از اثرات آن می‌شوند. ولی در غیاب این مهارکننده‌ها، اوروکیناز و ترکیب استرپتوکیناز ـ پیش فعالگر کاربرد بالینی پیدا می‌کنند. پلاسمین تولید شده در داخل یک لخته توسط این فعال‌گرها، از اثر آنتی‌پلاسمین پلاسما در امان می‌ماند و موجب لیز و حل‌شدن لخته از داخل می‌گردد.

اگرچه پلاسمینوژن در داخل بدن توسط **فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن بافتی**[3] **(t-PAs)** فعال می‌شود، این فعال‌کننده‌ها بیشتر پلاسمینوژنی راکه به فیبرین متصل است، فعال می‌کنند و

1- Streptokinase 2- Urokinase
3- Tissue, plasminovogen activators

داروهای ترومبولیتیک در انفارکتوس حاد میوکارد

در سال ۱۹۸۰ تغییر رویکردی در علت انفارکتوس حاد میوکارد صورت گرفت که نشان می‌داد انسداد حاد کرونر، توسط لخته (ترومبوز) ایجاد می‌گردد و بدین ترتیب اساس درمان ترومبولیتیک را در این بیماری شایع و کشنده تشکیل می‌دهد. در آن زمان، درمان حل‌کردن لخته از راه وریدی در انفارکتوس حاد میوکارد از سوی مطالعات گروه تحقیقات اروپایی جهت کاهش مرگ‌ومیر کشف شد. مطالعات بعدی، مؤید توان کافی برای کاهش ۲۰ درصدی در مرگ‌ومیر به دست آمده در هزاران بیمار بود که از نظر آماری معنادار بوده است. اگرچه استاندارد مراقبت در این زمینه‌ها نیازمند تسهیلات و تجربه کافی در PCI[1] است و اکنون این روش کاتتریزاسیون و گذاشتن فنر به دلخواه انجام می‌شود، ولی هنوز در مواردی که PCI در دسترس نباشد، درمان ترومبولیتیک اهمیت زیادی دارد.

انتخاب مناسب بیماران در درمان ترومبولیتیک حیاتی است. تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد به روش بالینی انجام می‌شود و توسط الکتروکاردیوگرافی تأیید می‌گردد. بیمارانی که قطعه ST آنها افزایش یافته، دچار انسداد شاخه‌ای می‌باشند و بهترین نتیجه در آنها به دست می‌آید. تمام کارآزمایی‌ها تا به امروز نشان داده است که بیشترین فایده درمان ترومبولیتیکی زمانی است که درمان به سرعت در عرض ۶ ساعت بعد از شروع علائم انفارکتوس حاد میوکارد، صورت گیرد.

داروهای ترومبولیتیک، مرگ‌ومیر ناشی از انفارکتوس حاد میوکارد را کاهش می‌دهند. احتمالاً استفاده سریع و مناسب از هر داروی ترومبولیتیک به نفع بیمار خواهد بود. داروهای کمکی مثل آسپیرین، هپارین، مسدودکننده‌های β و مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACEIs)، به میزان حتی بالاتری از مرگ‌ومیرها می‌کاهند، اصول این درمان در Antman, 2008 (رجوع به مراجع) آمده است.

1- Percutaneus coronary intervention

(در تئوری) فیبرینولیز را به لخته (ترومبوز) تشکیل شده، محدود کرده و از فعالیت سیستمیک آن جلوگیری می‌کنند. t-PA انسانی تحت عنوان **آلتپلازها**[1] با فن‌آوری DNA نوترکیب تولید می‌گردد. **رتپلاز**[2]، t-PA نوترکیب انسانی دیگری است که چندین توالی اسید آمینه در آن حذف شده است. تولید رتپلاز ارزان‌تر از t-PA است. به علت فقدان دنباله‌های اصلی متصل شونده به فیبرین، رتپلاز نسبت به t-PA، برای فیبرین کمتر اختصاصی می‌باشد. **تنکتپلاز**[3] شکل جهش‌یافته‌ای از t-PA است که نیمه عمر طولانی‌تری دارد و می‌توان آن را به یک باره از راه وریدی تزریق کرد. تنکتپلاز نسبت به فیبرین از t-PA نسبت به فیبرین کمی اختصاصی‌تر است. رتپلاز و کنتپلاز به اندازه آلتپلاز مؤثر بوده و به دلیل نیمه عمر بالا از دوزبندی یکسانی برخوردارند.

موارد و مقدار مصرف دارو

تجویز وریدی داروهای فیبرینولیتیک، در موارد **آمبولی ریوی همراه با ناپایداری همودینامیک**، **ترومبوز شدید ورید عمقی** مثل سندرم ورید اجوف فوقانی و **ترومبوفلبیت صعودی** ورید ایلئوفمورال با ادم شدید اندام تحتانی، توصیه می‌شود. همچنین این داروها از طریق داخل شریانی به ویژه در بیماری عروق محیطی تجویز می‌گردند.

درمان ترومبولیتیک در کنترل **انفارکتوس حاد میوکارد** به انتخاب دقیق بیمار، استفاده از عوامل اختصاصی لیزکننده لخته (ترومبولیتیک) و بهره‌گرفتن از درمان‌های کمکی نیاز دارد. استرپتوکیناز به‌صورت انفوزیون وریدی با دوز بارگیری ۲۵۰/۰۰۰ واحد و متعاقب آن ۱۰۰/۰۰۰units/h برای ۷۲-۲۴ ساعت تجویز می‌شود. در بیمارانی که آنتی‌بادی‌های ضداسترپتوکوکی دارند، احتمال تب، واکنش‌های حساسیتی و مقاومت به درمان بالا می‌رود. اوروکیناز با دوز بارگیری ۳۰۰/۰۰۰ واحدی طی ۱۰ دقیقه و دوز نگهدارنده ۳۰۰/۰۰۰units/h برای ۱۲ ساعت تجویز می‌شود. آلتپلاز (t-PA) به صورت بلوس 15mg و سپس ۰/۷۵mg/kg (تا ۵۰mg) در طی ۳۰ دقیقه و سپس ۰/۵mg (تا ۳۵mg) در طی ۶۰ دقیقه مصرف می‌شود. رتپلاز به‌صورت دو تزریق یکباره وریدی، هر کدام به مدت ۱۰ دقیقه به فاصله ۳۰ دقیقه از هم تجویز می‌شود. تنکتپلاز، به‌صورت یک دوز واحد وریدی ۰/۵mg/kg تجویز می‌شود. تنکتپلاز به‌صورت تزریق وریدی و بلوس وریدی از مقادیر ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بست به وزن بدن تجویز می‌شود.

t-PA نوترکیب نیز در حمله حاد ایسکمیک جهت ۳ ساعت اولیه شروع علایم تأیید شده است. مطالعات نشان داده که بدون

1- Alteplase
2- Reteplase
3- Tencteplase

انفارکتوس خونریزی‌دهنده یا سایر موارد منع مصرف، این درمان عواقب بهتری دارد. دوز پیشنهادی ۰/۹mg/kg به‌طوری که بیش از ۹۰mg نشود، به‌صورت ۱۰٪ یکجا و باقی‌مانده طی ۱ ساعت، انفوزیون می‌گردد. وقتی استرپتوکیناز، در یک دوز ۱/۵ میلیون واحد داده می‌شود با افزایش‌خطر خونریزی در حمله حاد ایسکمیک همراه است و استفاده از آن در این موارد توصیه نمی‌شود.

■ فارماکولوژی پایه عوامل ضدپلاکتی

عملکرد پلاکت‌ها توسط ۳ دسته از مواد تنظیم می‌شود. دسته اول شامل عواملی هستند که خارج از پلاکت‌ها تولید می‌شوند و با گیرنده‌های غشایی موجود در پلاکت‌ها مثل کاتکول آمین‌ها، کلاژن، ترومبین و پروستاسایکلین تداخل می‌نمایند. دسته دوم، عوامل تولید شده در داخل پلاکت‌ها هستند و با گیرنده‌های غشایی مثل ADP، پروستاگلاندین D_2، E_2 و سروتونین مداخله می‌کند. دسته سوم عوامل تولید شده داخل پلاکت‌ها هستند و درون آن فعالیت می‌کنند مثل پروستاگلاندین اندوپروکسیدها و ترومبوکسان A_2، نوکلئوتیدهای حلقوی، cAMP و cGMP و یون کلسیم. از این میان، چندین هدف برای داروهای مهارکننده پلاکتی شناسایی شده‌اند (شکل ۱-۳۴ را ببینید): مهار سنتز پروستاگلاندین (آسپرین)، مهار تجمع پلاکتی ناشی از ADP (کلوپیدوگرل[1]، پراسوگرل[2]، تیکلوپیدین[3])، بلوک گیرنده‌های گلیکوپروتئین IIb/IIIa موجود روی پلاکت‌ها، (آبسیکسی‌ماب[4]، تیروفیبان[5] و اپتی‌فیباتاید[6]). دی‌پیرایدمول[7] و سیلوستازول[8] داروهای دیگر ضدپلاکت‌ها هستند.

آسپیرین

پروستاگلاندینی به نام **ترومبوکسان A_2** که محصولی از اسید آراشیدونیک است، موجب تغییر شکل، آزادسازی گرانول‌ها و تجمع در پلاکت‌ها می‌شود (فصل ۱۸ را ببینید). داروهای مهارکننده در این مسیر با تجمع پلاکتی در محیط آزمایشگاه (in vitro) تداخل نموده، زمان خونریزی در بدن (in vivo) را طولانی می‌کنند.

همان طور که در مورد آسپرین در فصل ۱۸ توضیح داده شد، آپدین، سنتز ترومبوکسان A_2 را توسط استیلاسیون برگشت‌ناپذیر آنزیم سیکلواکسیژناز مهار می‌کند. سایر سالیسیلات‌ها و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی نیز سیکلواکسیژناز را مهار می‌کنند، اما طول عمل مهاری کوتاهی دارند چراکه قادر نیستند تا سیکلواکسیژناز را استیله کنند و در نتیجه عمل آنها برگشت‌پذیر می‌باشد.

FDA استفاده از ۳۲۵ میلی‌گرم روزانه آسپیرین را جهت پیشگیری اولیه از انفارکتوس میوکارد تأیید کرده است اما استفاده آن در مواردی به جز درمان‌های کمکی برای کاهش عوامل خطرزا مثل سیگارکشیدن، کلسترول، اوره و فشارخون بالا با احتیاط صورت می‌گیرد. متاآنالیز بسیاری از کارآزمایی‌های منتشر شده بر روی آسپرین و دیگر داروهای ضدپلاکتی ارزش این مداخله را در پیشگیری ثانویه وقایع عروقی در بیماران دارای سابقه مشابه را تأیید کرده‌اند.

تینوپیریدین‌ها: کلوپیدوگرل، تیکلوپیدین و پراسوگرل

کلوپیدوگرل و پراسوگرل تجمع پلاکتی را با مهار مسیر ADP در پلاکت‌ها کاهش می‌دهند. اثر این داروها بلوک برگشت‌ناپذیر گیرنده ADP موجود روی پلاکت‌ها می‌باشد. برخلاف آسپرین، اینها داروهایی است که روی متابولیسم پروستاگلاندین‌ها اثری ندارند. اکنون مصرف کلوپیدوگرل، پراسوگرل یا تیکلوپیدین برای جلوگیری از ترومبوز، در بیماران تحت عمل فنرگذاری در کرونر (PCI) به‌عنوان عملی استاندارد توصیه می‌شود. کاربردها و عوارض جانبی این داروها متفاوت است.

تیکلوپیدین جهت پیشگیری از سکته در بیماران با سابقه حملات ایسکمی ناپایدار (TIA) یا سکته‌های ترومبوتیک و در ترکیب با آسپرین به منظور پیشگیری از ترومبوز ناشی از استنت عروق کرونر مصرف می‌شود. اثرات جانبی تیکلوپیدین شامل تهوع، سوءهاضمه و اسهال در بیش از ۲۰ درصد بیماران، خونریزی در ۵ درصد و جدی‌ترین آن، لکوپنی، در ۱ درصد می‌باشد. لکوپنی با کنترل منظم شمار گلبول‌های سفید خون، طی ۳ ماه اول درمان قابل پیشگیری است. پورپورای ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک نیز با مصرف تیکلوپیدین گزارش شده است. دوز تیکلوپیدین ۲۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز است. به دلیل اثرات جانبی بسیار زیاد، کاربرد تیکلوپیدین به منظور جلوگیری از سکته در بیمارانی که به نسبت به آسپرین عدم تحمل پیدا کرده‌اند، محدود شده است. دوزهای تیکلوپیدین کمتر

1- Clopidogrel
2- Prasugrel
3- Ticlopidine
4- Abciximab
5- Tirofiban
6- Eptifibatide
7- Dipyridamole
8- Cilostazole

از ۵۰۰mg/d همراه با اثرات جانبی کمتر بوده و احتمالاً مفید واقع شود. کلوپیدوگرل در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار و یا انفارکتوس میوکارد حاد non-ST-elevation (NSTEMI) و در ترکیب با آسپرین برای درمان انفارکتوس میوکارد (STEMI) ST-elevation، با انفارکتوس میوکارد که به تازگی رخ داده باشد، سکته بیماری‌های عروقی محیطی مصرف می‌شود. در NSTEMI مقدار مصرف آن ۳۰۰mg به‌صورت دوز بارگیری که با ۷۵mg از کلوپیدوگرل به‌صورت روزانه و یا با دوز ۷۵ تا ۳۲۵ میلی‌گرم از آسپرین ادامه می‌یابد. در بیماران دچار به STEMI دوز روزانه ۷۵mg از کلوپیدوگرل در ترکیب با آسپرین با دوز ۷۵mg در روز و در درمان انفارکتوس که به تازگی رخ داده باشد، سکته و یا بیماری عروق محیطی مصرف می‌شود.

کلوپیدوگرل اثرات جانبی کمتری نسبت به تیکلوپیدین دارد و به‌طور نادر نوتروپنی با آن گزارش شده است. پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک با مصرف این دارو گزارش شده است. به علت اثرات جانبی فوق، کلوپیدوگرل نسبت به تیکلوپیدین ارجح است. اثرات آنتی‌ترومبوتیک کلوپیدوگرل وابسته به دوز است. طی ۵ ساعت بعد از دوز بارگیری خوراکی ۳۰۰mg، ۸۰٪ از فعالیت پلاکت‌ها مهار می‌گردد. دوز نگهدارنده کلوپیدوگرل ۷۵mg/dL است که بیشترین مهار پلاکتی را سبب می‌گردد. طول اثر ضدپلاکتی آن، ۱۰-۷ روز است. کلوپیدوگرل پیش دارویی است که بایستی از طریق ایزوفرم سیتوکروم ۵۰ و در CYP2C19 به فرم فعال تبدیل می‌شود. با توجه به الگوی پلی‌مرفیسم ارثی در نوکلئوتیدهای منفرد (SNP) در الگوی آنزیم CYP2C19 برخی بیماران ممکن است متابولیزه‌کنندگان ضعیف کلوپیدوگرل بوده و بنابراین خطر بروز بیماری‌های قلبی در این بیماران به دلیل عدم اثربخشی دارو بیشتر می‌شود. FDA ژنوتیپینگ این بیماران برای تعیین متابولیزه‌کنندگان ضعیف توصیف می‌کند و در چنین مواردی به پزشکان جایگزین، و درمان‌های جایگزین را پیشنهاد می‌کند. داروهای نظیر اومپرازول عملکرد CYP2C19 را دچار اختلال می‌کنند. بایستی در طبقه‌بندی وضعیت CYP2C19 در نظر گرفته شود.

پراسوگرال مشابه کلوپیدوگرل در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونر مصرف می‌شوند. دارو به‌صورت دوز بارگیری ۶۰mg و سپس ۱۰mg در روز در ترکیب با آسپرین مصرف می‌شود. برای ارزیابی پیشرفت درمانی با مهار بهینه‌سازی پلاکت‌ها در مصرف پراسوگرل (TRITON-TIMI38) در یک مطالعه دوسوکور تصادفی پراسوگرل با آسپرین و کلوپیدوگرل و سایر درمان‌های استاندارد مقایسه نموده است. این کارآزمایی نشان داد که با مصرف پراسوگرل در مقایسه با کلوپیدوگرل یک کاهش در بیماری‌های قلبی - عروقی (مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی، سکته‌های غیرکشنده و با انفارکتوس میوکارد غیرکشنده) رخ می‌دهد. اما خطر خونریزی ماژور و مینور با مصرف پراسوگرل دیده می‌شود. اگرچه بررسی ژنوتیپ CPY450 در کلوپیدوگرل مهم است، اما بر مصرف پراسوگرل بی‌تأثیر است.

تیکاگرلور[1] یک داروی جدید مهارکننده ADP (سیکلوپنتیل تریازول لوپیریمیدین) بوده و جهت کاربرد در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری و در ترکیب با آسپرین کاربرد دارد. در کارآزمایی بالینی اخیر، مهار پلاکت‌ها و نظر بیماران (PLATO)، تیکاگرلور با کلوپیروگرل مقایسه شده (در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری) است. اگرچه این مطالعه ارجحیت تیکاگرلور را اختلال قلبی و عروقی ناشی از سکته و خطر کمتر خونریزی را نشان می‌دهد.

مقاومت به آسپرین و کلوپیدوگرل

میزان مقاومت به این داروها متفاوت است و از کمتر از ۵٪ تا ۷۵٪، متغیر است. این طیف وسیع منعکس‌کننده مقاومت (ترومبوز عودکننده در حالی که درمان با ضد پلاکت‌ها در حال انجام است)، روش‌های مختلف پاسخ به دارو و ظرفیت بیمار می‌باشد. روش‌های گوناگونی برای آزمایش مقاومت به آسپرین و کلوپیدوگرل توسط FDA تأیید شده است، اما به هرحال میزان وقوع مقاومت در روش‌های مختلف متفاوت است. این آزمون‌ها در بیماران انتخاب شده برای ارزیابی عوارض و یا علل وقوع ترومبوتیک راجعه مفید است. اما به کارگیری آنها در موقعیت‌های بالینی و در شرایط خارج از کارآزمایی‌های بالینی هنوز مورد بحث است. این تست‌ها ممکن است در بیماران انتخاب شده جهت ارزیابی پذیرش با بررسی میزان خطر عود مجدد اثرات ترومبوتیک مورد استفاده قرار گیرد. به هر حال مصرف آنها در کارآزمایی‌های بالینی با تضادهای جدی مواجهه بوده است. کارآزمایی بالینی آینده‌نگر اخیر اثرات مفیدی را در مقایسه با داروهای استاندارد نشان نداده است.

مهار گیرنده‌های گلیکوپروتئین IIB/IIIA پلاکتی

عملکرد گیرنده گلیکوپروتئین پلاکتی IIb/IIIa (اینتگرین $\alpha IIb\beta 3$) به عنوان گیرنده اصلی در فیبرینوژن و ویترونکتین و

1- Ticagrelor

فیبرونکتین و فاکتور ون ویلبراند عمل می‌کند. فعالسازی این گیرنده مسیر مشترک نهایی برای تجمع پلاکتی است. لیگاندهایی که حاوی گلیکوپروتئین IIb/IIIa هستند، حاوی توالی Arg-Gly-Asp(RGD) بوده که جهت اتصال لیگاند بسیار اهمیت دارند. تقریباً ۵۰۰۰۰ کپی از این کمپلکس گیرنده در سطح هر پلاکت وجود دارد. بیمارانی که این گیرنده را ندارند دچار بیماری خونریزی‌دهنده‌ای به نام ترومبوسیتوپنی گلانزمن می‌شوند.

آنتاگونیست‌های گلیکوپروتئین IIb/IIIa در بیماران با سندرم حاد کرونری کاربرد دارد. این داروها کمپکلس گیرنده IIb/IIIa که در شکل ۱-۳۴ نشان داده شده مورد هدف قرار می‌دهند. **آبسکسی‌ماب**، یک آنتی‌بادی مونوکلونال کایمریک است که برای گیرنده‌های IIb/IIIa نظیر گیرنده ویترونکتین به تأیید رسیده، این دارو اولین عامل مورد تأیید در این زمینه است. این دارو برای سندرم حاد کرونری کاربرد دارد. **اپتیفیباتید** یک پپتید حلقوی است که از زهر مار زنگی مشتق شده و حاوی موتیف‌های KGD)RGD) است. **تیروفیبان** یک مهارکننده پپتیدومریک با توالی موتیف RGD است. اپتیفیباتید و تیروفیبان اتصال لیگاند به گیرنده IIb/IIIa را با اشغال گیرنده مهار می‌کنند، اما گیرنده وتیرونکتین را مسدود نمی‌کند به دلیل نیمه عمر کوتاه آنها بایستی با انفوزیون مداوم تجویز شوند. فرآورده‌های خوراکی آنتاگونیست گیرنده گلیکوپروتئینی IIb/IIIa در مراحل مختلف ساخت و طراحی و تولید هستند.

سایر داروهای ضدپلاکتی مستقیم

دی‌پیریدامول[1]، متسع‌کننده عروقی است که با مهار بازجذب آدنوزین و عمل فسفودی استراز cGMP، عملکرد پلاکت‌ها را مهار می‌کند. بنابراین استفاده درمانی از این دارو در اصل در ترکیب با آسپیرین برای جلوگیری از ایسکمی‌های عروق مغزی به کار می‌رود و ممکن است در ترکیب با وارفارین برای پیشگیری اولیه از ترومبوآمبولی در بیماران دارای دریچه‌های پروتزی قلب به کار گرفته شود. اکنون ترکیب دی‌پیریدامول با ۲۵ میلی‌گرم آسپیرین برای پیشگیری از بیماری عروق مغز در دسترس است.

سیلوستازول[2]، مهارکننده فسفودی‌استراز جدیدی است که موجب اتساع عروق و مهار تجمع پلاکتی می‌گردد. این دارو بیشتر برای درمان لنگش متناوب به کار گرفته می‌شود.

■ فارماکولوژی بالینی داروهای ضدانعقادی

ترومبوز وریدی

عوامل خطر

A. اختلالات ارثی

اختلالات ارثی تمایل به ترومبوز (ترومبوفیلی) ناشی از نقایص کمی و کیفی سیستم طبیعی ضدانعقاد است. کمبود (جهش‌های کاهنده عملکرد) در ضدانعقادهای طبیعی آنتی‌ترومبین، پروتئین C و S در نزدیک ۱۵ درصد بیماران (انتخابی) مبتلا به ترومبوز در جوانی یا ترومبوز عودکننده و ۱۰-۵ درصد از موارد (غیرانتخابی) ترومبوز حاد وریدی مشاهده شده است. علت‌های دیگر ترومبوفیلی جهش‌های ایجاد شده در عملکرد، همچون جهش فاکتور V لیدن و نیز جهش شماره ۲۰۲۱۰ مولکول پروترومبین، افزایش سطح فاکتور انعقادی و کوفاکتور آن، و افزایش هوموسیستین این خون است که در مجموع باعث افزایش تعداد افراد مبتلا به انعقاد خون بیش از حد طبیعی شده است. اگرچه جهش‌هایی که باعث ایجاد افت در عملکرد می‌شوند، رایج نیستند، ولی با خطر ترومبوز شدید همراهند. تعدادی از بیماران دارای چند فاکتور موروثی هستند یا این که مجموعه‌ای از فاکتورهای خطرزای موروثی و اکتسابی را مطابق بحث‌های زیر دارا هستند. این افراد در معرض خطر بیشتری برای وضعیت‌های ترومبوزی عودکننده بوده و اغلب برای درمان‌های طولانی‌مدت در طول زندگی کاندید می‌شوند.

B. بیماری‌های اکتسابی

افزایش خطر ترومبوآمبولی همراه با فیبریلاسیون دهلیزی پس از جایگزینی دریچه‌های قلبی مکانیکی، مدت‌هاست که شناخته شده است. به‌طور مشابه، استراحت در حالت بستری طولانی، روش‌های جراحی پرخطر، و وجود سرطان نیز به وضوح با افزایش در بروز ترومبوز وریدی عمیق و آمبولی همراهست. سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپیدی، عامل خطر اکتسابی مهم دیگری می‌باشد، داروها می‌توانند به‌عنوان عامل‌های خطرزای تقویت‌کنندهٔ خطرات دیگر در هماهنگی با عوامل خطرزای موروثی عمل کنند. برای مثال زنانی که دچار جهش فاکتور V لیدن هستند و داروهای ضدبارداری خوراکی مصرف می‌کنند، دچار افزایش خطر به‌صورت سینرژیسم می‌شوند.

1- Dipyridamol 2- Cilostazol

درمان آنتی‌ترومبوتیک

A. پیشگیری

پیشگیری اولیه از ترومبوز سیاهرگی، بروز و احتمال مرگ و میر را در آمبولی تنفسی کاهش می‌دهد. هپارین و وارفارین می‌توانند برای پیشگیری از ترومبوز سیاهرگی به کار روند. تزریق زیر جلدی هپارین شکسته نشده[1] با دوز پایین، هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) یا فونداپارینوکس[2]، پیشگیری مؤثری را فراهم می‌کند. وارفارین نیز مؤثر است ولی نیازمند کنترل زمان پروترومبین است.

B. درمان بیماری تثبیت شده

درمان ترومبوز وریدی ممکن است با ریواروکسابان به تنهایی آغاز شود. به‌طور جایگزین بیماران ممکن است با هپارین LMW شکسته نشده به مدت ۵ تا ۷ روز ابتدایی و به همراه وارفارین درمان شوند. به محض شروع اثرات وارفارین درمان به مدت ۶ هفته تا ۶ ماه یا بیشتر بسته به علائم بالینی بیمار ادامه می‌یابد. به‌طور کلی در بیمارانی که وضعیت‌های وخیمی دارند (برای مثال VTE در پس از جراحی) بایستی به‌طور یک دوره کوتاه درمان شوند. در حالی که بیماران مبتلا به عود VTE می‌توانند درمان قدرتمندتری دریافت کنند. ترومبوز سطحی در مدل‌های حیوانی پاسخ بهتری به هپارین LMW نشان می‌دهند.

درمان با LMWH برای ۵ تا ۷ روز اول، به همراه وارفارین آغاز می‌شود. وارفارین به سادگی از جفت عبور کرده و می‌تواند در هر زمان بارداری باعث خونریزی شود، به‌طوری که در صورت تجویز در سه ماهه اول بارداری با اختلالات تکاملی همراه است. بنابراین، بیماری ترومبوآمبولی وریدی در زنان باردار معمولاً با هپارین درمان می‌شود، که در بهترین حالت با تزریق زیر جلدی آن میسر است.

ترومبوز شریانی

فعال‌شدن پلاکت‌ها به‌عنوان پدیده‌ای اساسی برای ترومبوز شریانی در نظر گرفته می‌شود، بنابراین، درمان با داروهای مهارکننده پلاکت، همچون آسپیرین و کلوپیدوگرل یا تیکلوپیدین در بیماران با TIAs و سکته‌ها یا آنژین غیرپایدار و انفارکتوس میوکارد حاد کارا بوده است. پراسوگرل در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونر که با درمان کرونربه روش percautaneous درمان شده‌اند، به‌عنوان جایگزین کلوپیدوگرل مصرف‌می‌شود. در آنژین و انفارکتوس، این داروها اغلب همراه با بتابلوکرها، بلوکرهای کانال کلسیمی و داروهای حل‌کنندهٔ لخته، مصرف می‌شوند.

■ داروهای مورد استفاده در اختلالات خونریزی‌دهنده

ویتامین K

ویتامین K فعالیت بیولوژیکی را براساس پروترومبین و فاکتورهای VII، IX و X و با مشارکت در تغییرات مرحله پس از ریبوزومی اعمال می‌کند. ویتامین K ماده‌ای محلول در چربی است که به‌طور عمده در سبزیجات با برگ سبز یافت می‌شود. نیاز رژیمی به آن پایین است، به همین علت، این ویتامین علاوه بر این منابع، توسط باکتری‌های روده انسان نیز ساخته شده و در آن‌ها تجمع می‌یابد. دو فرم طبیعی آن موجود است: ویتامین‌های K_1 و K_2. ویتامین K_1 (فیتونادیون[3]، شکل ۵-۳۴) در غذا یافت می‌شود. ویتامین K_2 (مناکوئینون[4]) در بافت‌های انسانی یافت شده و باکتری‌های روده‌ای آن را می‌سازند.

ویتامین‌های K_1 و K_2 جهت جذب از مجرای روده نیازمند نمک‌های صفراوی هستند. ویتامین K_1 برای مصارف بالینی به فرم‌های خوراکی و تزریقی در دسترس است. در درمان افت فعالیت پروترومبین شروع اثر تجویز وارفارین اضافی یا کمبود ویتامین K، برای ۶ ساعت به تأخیر می‌افتد، اما پس از ۲۴ ساعت کامل می‌شود. تجویز وریدی ویتامین K_1 باید آهسته باشد که علت آن، خطر تنگی نفس ناشی از تزریق سریع است که ممکن است همراه با درد سینه و پشت و حتی مرگ می‌باشد. رفع کمبود آن با تجویز ویتامین K به صورت وریدی یا خوراکی، به بهترین شکل انجام می‌شود. فراهمی زیستی آن پس از تجویز زیر جلدی غیرقابل پیش‌بینی است. اکنون ویتامین K_1، به همهٔ نوزادان برای جلوگیری از بیماری خونریزی ناشی از کمبود ویتامین K تجویز می‌شود، این امر به ویژه در نوزادان نارس معمول است. نمک محلول در آب K_3 (منادیون[5]) هرگز نباید برای درمان استفاده شود. این ماده، در درمان دوز بیش از حد وارفارین غیرمؤثر است. کمبود ویتامین K بیشتر در بیماران بیمارستانی در ICUها به علت رژیم غذایی ناکافی، جراحی‌های اخیر درمان‌های متعدد با آنتی‌بیوتیک‌ها و اورمی ایجاد می‌شود. نارسایی شدید کبدی، بر اثر عدم‌سنتز پروتئین و یک دیاتز همراه با خونریزی[6] ایجاد می‌شود که به ویتامین K پاسخ نمی‌دهد.

1- Unfractionated heparin
2- Fondaparinux
3- Phytonadione
4- Menaquinone
5- Menadione
6- Hemorrhagic diathesis

جدول ۳-۳۴ محصولات درمانی برای درمان اختلالات انعقادی[1]

فاکتور	کمبود	سطح هموستاتیک	نیمه‌عمر فاکتور تزریقی	منبع جایگزین
I	هیپوفیبرینوژنمی	۱ گرم در دسی‌لیتر	۴ روز	کرایوپرسیپیتیت، پلاسمای تازه منجمد
II	کمبود پروترومبین	۳۰-۴۰٪	۳ روز	کنسانتره‌های کمپلکس پروترومبین (و کنسانتره‌های فاکتور IX با خلوص متوسط)
V	کمبود فاکتور V	۲۰٪	۱ روز	پلاسمای تازه منجمد
VII	کمبود فاکتور VII	۳۰٪	۴-۶ ساعت	پلاسمای تازه منجمد کمپلکس پروترومبین فاکتور نوترکیب VIIa را تغلیظ می‌کند. فاکتور نیمه‌خلوص IX غلظت فاکتور نوترکیب VIIa را افزایش می‌دهد.
VIII	هموفیلی A	۳۰-۵۰٪ ۱۰۰٪ برای خونریزی وسیع یا تروما	۱۲ ساعت	محصولات فاکتور VIII نوترکیب، کنسانتره‌های با خلوص بالا، مشتق از پلاسما کرایوپرسیپیتیت[2] - برخی بیماران با کمبود خفیف به DDAVP پاسخ می‌دهند[1]
IX	هموفیلی B بیماری کریسمس	۳۰-۵۰٪ ۱۰۰٪ برای خونریزی وسیع یا تروما	۲۴ ساعت	محصولات نوترکیب فاکتور IX، کنسانتره‌های با خلوص بالا مشتق از پلاسما
X	نقص استوارت - پروور	۲۵٪	۳۶ ساعت	پلاسمای تازه منجمد کنسانتره‌های کمپلکس پروترومبین
XI	هموفیلی C	۳۰-۵۰٪	۳ روز	پلاسمای تازه منجمد
XII	نقص هاگمن	مورد نیاز نیست		درمانی لازم نیست
فون ویلبراند	بیماری فون‌ویلبراند	۳۰٪	تقریباً ۱۰ ساعت	کنسانتره‌های فاکتور VIII با خلوص متوسط ویلبراند حاوی فاکتور فون‌ویلبراند برخی بیماران دیابت نوع I به DDAVP پاسخ می‌دهند
XIII	نقص فاکتور XIII	۵٪	۶ روز	پلاسمای تازه منجمد کرایوپرسیپیتیت

FFP پلاسمای تازه منجمد شده DDAVP، ۱- آمینو -۸- D- آرژینین وازوپرسین

۱. در مصرف بیش‌ازحد وارفارین یا سمیت با جونده کش‌ها، محصولات حاوی ۴ ترکیب X، IX، VII و II موجود است. غلظت‌های آنتی‌ترومبین در بیماران ترومبوز و کمبود آنتی‌ترومبین کاربرد دارد. پروتئین C فعال شده در درمان سپسیس تأیید شده اما در سال ۲۰۱۱ از بازار جمع‌آوری شد. زیرا مدارک نشان‌دهنده افزایش بروز خطر خونریزی با این عوامل را نشان می‌دهند.

۲. کرایوپرسیپیتیت بایستی خونریزی را در کمبود فاکتور ون ویلبراند و تنها در شرایط اضطراری و در افرادی که محصولات غیرفعال شدن توسط پاتوژن در دسترس نیست کاربرد دارند.

اجزای پلاسما

منابع و فرآورده‌ها

کمبود در فاکتورهای انعقادی پلاسما، ممکن است باعث خونریزی شود (جدول ۳-۳۴) خونریزی خود به خود، زمانی رخ می‌دهد که فعالیت فاکتور کمتر از ۵ تا ۱۰ درصد حد طبیعی باشد. کمبود فاکتور هشت (**هموفیلی کلاسیک** یا هموفیلی A) و فاکتور نه (**بیماری کریسمس یا هموفیلی B**) علت بیشتر نقایص انعقادی موروثی است. اجزای پلاسمایی تغلیظ شده برای درمان این نقایص در دسترس هستند. تجویز فاکتورهای تغلیظ شدهٔ مشتق از پلاسما، تهیه شده به وسیله گرما یا دترجنت و فاکتور نوترکیب، درمان‌های استاندارد خونریزی ناشی از هموفیلی هستند. فاکتور VIII لیپوفیلیزه شده غلیظ، از غربالگری پلاسما تهیه می‌شود. انتقال بیماری‌های خونی همچون هپاتیت B و C

و ایدز با پاستوریزه‌کردن و استحصال پلاسما با حلال‌ها و دترجنت‌ها کاهش یافته و یا به‌طور کامل از بین می‌رود، امّا این درمان علت‌های بالقوه دیگر را که به بیماری‌های سرایتی همچون پریون‌ها تعلق دارد، از بین نمی‌برد. به همین خاطر، فاکتور انعقادی نوترکیب تهیه شده ممکن است برای جایگزینی فاکتور توصیه شوند. مصرف بهینه از این مواد درمانی، نیازمند تشخیص دقیق و اختصاصی فاکتور کاهش یافته و تعیین فعالیت آن در پلاسما است. فرآورده‌های تغلیظ شده فاکتور هشت، با خلوص متوسط (که برخلاف نوترکیب‌های فوق‌العاده خالص) شامل مقادیر قابل توجهی از فاکتور فون‌ویلبراند هستند. هومات P-[1] فرآورده تغلیظ شده فاکتور ۸ است که توسط FDA برای درمان خونریزی همراه با بیماری ویلبراند، تأیید شده است. پلاسمای تازه فریزشده جهت بکارگیری در موارد کمبود فاکتورهای خونی در مواردی که شکل نوترکیب پروتئین وجود نداشته باشد کاربرد دارد. یک فرآورده حاوی چهار فاکتور پلاسمایی که جهت درمان جایگزین مصرف می‌شوند شامل فاکتورهای وابسته به ویتامین K یعنی II، VII، IX و X جهت درمان خونریزی ناشی از وارفارین در دسترس است.

کاربردهای بالینی

بیماارن مبتلا به هموفیلی A و B به ترتیب درمان جایگزین با فاکتورهای IX و VIII را به منظور پروفیلاکسی از خونریزی و در دوزهای بالا درمان وقایع خونریزی جهت پیشگیری از خونریزی جراحی استفاده می‌کنند.

دسموپرسین استات[2]، فعالیت فاکتور VIII بیماران دچار هموفیلی A یا بیماری فون‌ویلبراند را افزایش می‌دهد. این ماده می‌تواند در فرآیندهای جراحی‌های محدود همانند کشیدن دندان بدون‌نیاز برای تزریق سرمی فاکتورهای انعقادی، به‌کار رود به شرطی که بیمار دارای یک پاسخ کافی و قابل‌استناد باشد. دسموپرسین داخل بینی با دوز بالا، (فصل ۱۷ را ببینید) در دسترس است و نشان‌داده‌شده که برای بیماران کارآیی بالایی دارد.

فرآورده‌های منجمد و خشک تغلیظ شده پلاسمای حاوی پروترومبین، فاکتور IX و X و مقادیر مختلف از کوفاکتور VII (پروپلکس و غیره) به‌طور تجاری برای درمان کمبودهای این فاکتورها، (جدول ۳-۳۴) در دسترس هستند. هر واحد فاکتور IX به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۱/۵٪ فعالیت آن را در پلاسما بالا می‌برد. هپارین، اغلب جهت مهار فاکتورهای انعقادی که در فرآیند تولید فعال شده‌اند افزوده می‌شود. اگرچه افزودن هپارین تمام حوادث ترومبوآمبولی را رفع نمی‌کند.

وجود فاکتورهای انعقادی فعال شده در برخی فرآورده‌های تغلیظ شده فاکتور IX، منجر به استفاده آنها در درمان بیماری‌های ناشی از وجود مهارکننده‌ها یا آنتی‌بادی‌های علیه فاکتور VIII یا IX شده است. دو محصول برای این هدف در دسترس قرار دارند: **آتوپلکس**[3] (همراه با فاکتور توانایی اصلاح کمبود VIII فاکتور VIII) و **FEIBA**[4]. این فرآورده‌ها به‌طور کلی در توقف خونریزی موفق نبوده‌اند و مهارکننده‌های فاکتور IX اغلب بعد از درمان با آنها افزایش می‌یابند. مهارکنندهای اکتسابی فاکتورهای انعقادی نیز با فاکتور VIII خوراکی (برای مهارکننده‌های فاکتور VIII) و فاکتور VII فعال شده نوترکیب درمان می‌شوند. فاکتور VII فعال شده نوترکیب **(Novo Seven)** در درمان اختلالات انعقادی همراه با بیماری کبدی و خونریزی‌های وسیع ناشی از تروما یا جراحی کاربرد دارد. این فرآورده تغلیظ شده نوترکیب و مشتق از پلاسما بسیار گران‌قیمت بوده و تنها در موارد ویژه‌ای به کار می‌رود. بنابراین مشاوره با یک متخصص هماتولوژی پیش از تجویز آنها ضروری است.

رسوب کرایو[5]، یکی از اجزای پروتئینی پلاسماست که از خون کامل تهیه می‌شود و از آن برای درمان اختلالات کمی یا کیفی فیبرینوژن (مثل انعقاد داخل عروقی منتشر و بیماری کبدی) در بیماران مبتلا به نقص فاکتور VIII، بیماری فون‌ویلبراند (در صورتی‌که دسموپرسین بی‌اثر باشد) و مواقعی که محصول دارای پاتوژن غیرفعال، نوترکیب یا مشتق شده از پلاسما در دسترس نباشد، استفاده می‌شود. غلظت فاکتور VIII و فاکتور فون‌ویلبراند در رسوب کرایو کمتر از اجزاء تغلیظ شده پلاسمایی است. اما به هر حال این فرآورده به علت خطر داشتن ویروس، در درمان به کار نمی‌رود. برای انفوزیون، رسوب کرایو فریز شده در حجم کمی از محلول سیترات نرمال حل می‌شود و سپس به حجم زیاد اضافه می‌شود. خانم‌های با Rh منفی باید رسوب کرایو با Rh منفی (به علت آلوده نبودن با سلول‌های خونی Rh مثبت) را دریافت کنند.

فاکتور نوترکیب VIIa

فاکتور نوترکیب VIIa در درمان هموفیلی A یا B و یا اکتسابی ناشی از مهارکننده‌ها، خونریزی ناشی از اعمال جراحی در بیماران مبتلا به هموفیلی ارثی و اکتسابی و یا کمبود فاکتور VII

1- Humate-P
2- Desmopressin acetate
3- Autoplex
4- Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
5- Cryoprecipitat

مصرف می‌شود. در اتحادیه اروپا این دارو همچنین جهت درمان ترومباستنی گلنزمن مصرف می‌شود.

فاکتور VIIa به همراه فاکتور بافتی سبب فعال کردن فاکتورهای IX و X فعال‌سازی مسیر لخته را آغاز می‌کند (شکل ۲-۳۴ را ببینید). این دارو به صورت بلوس تزریقی تجویز می‌شود. در بیماران هموفیلی A و B که دچار خونریزی، هستند دارو با دوز ۹۰ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۲ ساعت مصرف شده تا هموستاز به وجود آمده و به دنبال آن در فواصل ۳ تا ۶ ساعت با مصرف لخته پایدار شود. در نقص اکتسابی فاکتور VII دوز توصیه شده ۳۰-۱۵ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۴ تا ۶ ساعت می‌باشد (تا زمانی‌که هموستاز ایجاد شود).

فاکتور VIIa در درمان خونریزی ناشی از تروما، جراحی، هموراژی داخل مغزی و سمیت وارفارین مصرف می‌شود در صورتی که این کاربردهای دارو بر روی برچسب آن عنوان نشده است. مهمترین نگرانی در مورد مصرف اینگونه دارو این است که ممکن است احتمال وقایع ترومبوتیک افزایش یابد. مطالعه اخیر که میزان وقایع ترومبوآمبولیک در ۳۵ کارآزمایی کنترل شده با دارونما جهت بررسی کاربردهای غیرمصوب VIIa مورد ارزیابی قرار داد. این مطالعه مشخص کرد که افزایش در وقایع ترومبوتیک شریانی (نه وریدی) به ویژه در بیماران سالخورده وجود دارد.

مهارکننده‌های فیبرینولیتیک: آمینوکاپروئیک اسید

آمینوکاپروئیک اسید (EACA) که از نظر شیمیایی شبیه اسید آمینه لیزین است، مهارکننده صناعی فیبرینولیز است. این دارو فعالیت پلاسمینوژن را به‌طور رقابتی مهار می‌کند (شکل ۳-۳۴). آمینوکاپروئیک اسید، به‌سرعت از راه خوراکی جذب می‌شود و کلیه آن را از بدن پاک می‌کند. دوز معمول خوراکی EACA، 6g، ۴ بار در روز است. وقتی این دارو از راه داخل وریدی تجویز می‌شود، یک دوز بارگیری ۵ گرمی باید در عرض ۳۰ دقیقه تجویز گردد (برای جلوگیری از کاهش فشارخون). **ترانکسامیک اسید**[1] آنالوگی از آمینوکاپروئیک اسید با ویژگی‌های مشابه است که به‌صورت خوراکی با دوز بارگیری ۱۵mg/kg و متعاقب آن ۳۰mg/kg هر ۶ ساعت تجویز می‌گردد.

EACA برای درمان کمکی در هموفیلی‌ها، درمان خونریزی ناشی از درمان فیبرینولیتیکی و پیشگیری از خونریزی آنوریسم‌های داخل‌جمجمه‌ای به‌کار می‌رود. موفقیت درمان در بیماران مبتلا به خونریزی‌های بعد از جراحی دستگاه گوارش و خونریزی پس از برداشتن پروستات و خونریزی ثانویه مثانه ناشی از سیست‌های متعاقب مصرف دارو و پرتودرمانی گزارش شده است. عوارض جانبی دارو شامل ترومبوز داخل عروقی ناشی از مهار فعال‌کننده پلاسمینوژن، کاهش فشارخون، بیماریهای عضلانی، ناراحتی‌های شکمی، اسهال و گرفتگی بینی است. دارو در بیماران مبتلا به انعقاد داخل عروقی یا خونریزی‌های دستگاه ادراری ـ تناسلی فوقانی مثل کلیه و میزنای به علت مستعدبودن به انعقاد بیش‌ازحد نباید مصرف شود.

مهارکننده‌های سرین پروتئاز: آپروتینین

آپروتینین[2] مهارکننده سرین پروتئازی (سرپین[3]) است که فیبرینولیز ناشی از پلاسمین آزاد را مهار می‌کند و به این ترتیب اثرات ضد خونریزی هم ممکن است داشته باشد. همچنین این دارو، کمپلکس پلاسمین ـ استرپتوکیناز را در بیمارانی که داروی ترومبولیتیک مصرف می‌کنند، مهار می‌کند. نشان داده شده است که آپروتینین در بسیاری انواع جراحی‌ها، به ویژه آن دسته که با گردش خون خارج بدن، برای جراحی قلب باز و پیوند کبد، همراه هستند، می‌تواند خونریزی را تا ۵۰٪ کاهش دهد. هر چند کارآزمایی‌های بالینی و اطلاعات داخلی سازندگان دارو مؤید آن است که استفاده از آن با افزایش خطر نارسایی کلیه، حمله قلبی و سکته همراه است. مطالعه‌ای آینده‌نگر که در کانادا شروع شده بود، به دلیل در نظر گرفتن این موضوع که استفاده از دارو با افزایش مرگ و میر همراه بوده است متوقف شد. دارو در سال ۲۰۰۷ از بازار مصرف جمع‌آوری شد.

پاسخ مطالعه مورد

این بیمار مبتلا به آمبولی ریوی ناشی از ترومبوز وریدی عمقی (DVT) است. گزینه‌های موردنظر برای درمان این بیمار هپارین شکسته نشده یا هپارین با وزن مولکولی پایین به‌همراه وارفارین با INR، ۲ تا ۳ برای ۳ تا ۶ ماه و یا ریواروکسابان به تنهایی بدون مانیتورینگ می‌باشد. چندین داروی ضدانعقاد جدید به نظر می‌رسد جهت این کاربرد، استفاده شود. باتوجه به اینکه عوارض ترومبوتیک به دنبال تجویز داروهای ضدبارداری خوراکی رخ می‌دهد بیماران بایستی از اشکال جایگزین ضدبارداری خوراکی مصرف نمایند.

1- Tranexamic acid
2- Aprotinin
3- Serpin

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
Abciximab	ReoPro
Alteplase recombinant [t-PA]	Activase
Aminocaproic acid	Generic, Amicar
Anisindione	Miradon (outside the USA)
Antihemophilic factor [factor VIII, AHF]	Alphanate, Bioclate, Helixate, Hemofil M, Koate-HP, Kogenate, Monoclate, Recombinate, others
Anti-inhibitor coagulant complex	Autoplex T, Feiba VH Immuno
Antithrombin III	Thrombate III, ATryn
Apixaban	Eliquis
Argatroban	Generic
Bivalirudin	Generic, Angiomax
Cilostazol	Generic, Pletal
Clopidogrel	Generic, Plavix
Coagulation factor VIIa recombinant	Novo-Seven
Dabigatran	Pradaxa
Dalteparin	Fragmin
Danaparoid	Orgaran
Desirudin	Iprivask
Dipyridamole	Generic, Persantine
Enoxaparin (low-molecular-weight heparin)	Generic, Lovenox
Eptifibatide	Integrilin
Factor VIIa: see Coagulation factor VIIa recombinant	
Factor VIII: see Antihemophilic factor	
Factor IX complex, human	AlphaNine SD, Bebulin VH, BeneFix, Konyne 80, Mononine, Profilnine SD, Proplex T, Proplex SX-T
Fondaparinux	Generic, Arixtra
Heparin sodium	Generic, Liquaemin
Prasugrel	Effient
Protamine	Generic
Reteplase	Retavase
Rivaroxaban	Xarelto
Streptokinase	Streptase
Tenecteplase	TNKase
Ticlopidine	Generic, Ticlid
Tinzaparin	Innohep
Tirofiban	Aggrastat
Tranexamic acid	Generic, Cyklokapron, Lysteda
Urokinase	Abbokinase, Kinlytic
Vitamin K	Generic, various
Warfarin	Generic, Coumadin

فصل

۳۵ داروهای مورد استفاده در اختلالات چربی خون (دیس‌لیپیدمی)

مطالعه مورد

مردی ۴۲ ساله با بیماری شریان کرونر تقریباً شدید ولی به خوبی کنترل شده دارای اندکس تودهٔ بدنی (BMI) برابر با ۲۹، اندازهٔ دور شکم افزایش یافته و فشارخون بالا مراجعه کرده است. علاوه‌بر درمان دارویی برای فشارخون بالا، ۴۰mg آتورواستاتین نیز دریافت می‌کند. وضعیت پروفایل چربی وی درحال‌حاضر (میلی‌گرم در دسی‌لیتر): کلسترول ۱۸۴، تری‌گلیسیرید ۲۰۰، کلسترول LDL (LDL-C) مساوی ۱۱۰ و HDL-C مساوی ۳۴، کلسترول به‌جز کلسترول با دانسیتهٔ بالا (non-HDL-C) ۱۵۰، لیپوپروتئین (Lp[a]) دو برابر میزان طبیعی، گلوکز ناشتا ۱۰۲mg/dL و انسولین ناشتا ۳۸μu/mL است. آنزیم‌های کبدی طبیعی هستند. سطح کراتین کیناز به صورت خفیف افزایش یافته است. بیمار برای کمک در کنترل دیس‌لیپیدمی معرفی شده است. شما توصیه به کنترل غذایی، ورزش و کاهش وزن می‌کنید. چه داروی اضافه‌ای در به دست آوردن اهداف درمانی وی (LDL-C = ۵۰–۶۰mg/dL، HDL-C> ۴۵mg/dL، تری‌گلیسیرید <۱۲۰mg/dL و کاهش سطح Lp[a]) کمک‌کننده خواهد بود؟ آیا این بیمار از دارویی برای کنترل مقاومت به انسولین سود خواهد برد؟ اگر چنین است از کدام دارو می‌توان استفاده کرد؟

چربی‌ها (لیپیدها)ی پلاسما، با کمپلکس‌هایی به نام **لیپوپروتئین** منتقل می‌شوند. اختلالات متابولیکی مربوط به هر نوع لیپوپروتئین، **هیپرلیپوپروتئینمی** یا **هیپرلیپوپروتئینمی** نامیده می‌شود. **هیپرلیپیمی** به افزایش میزان تری‌گلیسیریدها اشاره دارد.

دو پیامد مهم افزایش چربی خون، پانکراتیت حاد و آترواسکلروز است. مورد اول در بیمارانی اتفاق می‌افتد که دچار هیپرلیپیمی هستند. کنترل تری‌گلیسیریدها می‌تواند از عود حملات این بیماری خطرناک جلوگیری کند.

آترواسکلروز، یکی از علل منجر به مرگ (در هر دو جنس) در آمریکا و سایر کشورهای غربی است. لیپوپروتئین‌هایی مثل **آپولیپوپروتئین B-100(apo)**، لیپیدها را به داخل دیواره شریانی انتقال می‌دهد. این لیپوپروتئین‌ها شامل **دانسیته کم (LDL)**، **دانسیتهٔ متوسط (IDL)**، **دانسیته بسیار کم (VLDL)** و **لیپوپروتئین (a) (Lp[a])** هستند. لیپوپروتئین‌های باقیمانده در طول کاتابولیسم شیلومیکرون‌ها که حاوی پروتئین B-48 (apo B-48) تشکیل می‌شوند می‌توانند به دیواره عروق نفوذ کرده و در تشکیل آترواسکلروز شرکت کنند.

اجزای سلولی پلاک‌های آترواسکلروزی، سلول‌های اسفنجی[1] هستند، که از تبدیل ماکروفاژها و سلول‌های عضله صاف که از **استرهای کلسترولی** پر گشته‌اند، ایجاد شده‌اند. این تغییرات سلولی ناشی از اندوسیتوز لیپوپروتئین‌های تغییر یافته از طریق حداقل ۴ نوع **گیرنده زداینده**[2] است. تغییر شیمیایی لیپوپروتئین‌ها بر اثر رادیکال‌های آزاد، باعث ایجاد لیگاندهایی برای این گیرنده‌ها می‌شود. آتروما[3] با تجمع سلول‌های اسفنجی، کلاژن، فیبرین و اغلب کلسیم رشد می‌کند. از سوی دیگر این ضایعات می‌تواند به تدریج عروق کرونری را مسدود سازد. نشانه‌های بالینی اغلب با شکاف در پلاکت‌های آتروماییِ ناپایدار

1- Foam cells
2- Scavenger receptor
3- Atheroma

و در نتیجه به فعالیت پلاکت‌ها و تشکیل ترومبوزهای انسدادی آغاز می‌گردد.

اگرچه درمان هیپرلیپیدمی سبب پیشرفت فیزیکی آهستهٔ پلاک‌ها، می‌شود ولی کاهش حوادث حاد کرونری به دنبال درمان دقیق به‌طور عمده به کم‌شدن فعالیت التهابی ماکروفاژها که در عرض ۲ تا ۳ ماه پس از شروع درمان مشاهده می‌شود، نسبت داده می‌شود.

لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا (HDL)، چندین اثر ضد آتروژنیک اعمال می‌کنند. آنها با شرکت در بازیافت کلسترول از دیواره شریانی و مهارشدن اکسیداسیون لیپوپروتئین‌های آتروژنیک تأثیر خود را اعمال می‌کنند. مقدار پایین HDL (هیپوآلفالیپوپروتئینمی)، یک عامل خطرساز مستقل برای بیماری آترواسکلروتیک است و بنابراین تلاش برای افزایش آن هدف از درمان محسوب می‌شود.

مصرف سیگار عامل خطرساز اصلی برای بیماری کرونری است. این امر با کاهش میزان HDL، نقص در بازیافت کلسترول، اثرات سمی بر اندوتلیوم، افزایش اکسیداسیون لیپوپروتئین‌ها و تحریک ایجاد لخته مرتبط است. دیابت به‌عنوان عامل خطرساز جدی، منشأ دیگری از استرس‌های اکسیداتیو است.

شریان‌های طبیعی کرونری در پاسخ به ایسکمی متسع می‌شوند و اکسیژن‌رسانی به میوکارد افزایش می‌یابد. این فرآیند با دخالت نیتریک اکسید، با اثر بر سلول‌های عضله صاف شریانی، انجام می‌گیرد. این عمل بر اثر لیپوپروتئین‌های آتروژنیک مختل شده و بنابراین ایسکمی تشدید می‌شود. کاهش میزان لیپوپروتئین‌های آتروژنیک و مهار اکسیداسیون آنها عملکرد اندوتلیال را حفظ می‌کند.

از آنجایی که در ایجاد آترواسکلروز، چندین عامل دخالت دارند، درمان باید در راستای غلبه بر کلیه عوامل خطرساز صورت گیرد. ایجاد آترواسکلروز فرآیندی پویاست. کارآزمایی‌های کمّی آنژیوگرافی پسرفت کامل پلاک‌ها را در طول درمان منسجم با داروهای کاهش‌دهنده چربی نشان داده‌اند. کارآزمایی‌های مربوط به پیشگیری اولیه و ثانویه نشان داده‌اند که میزان مرگ و میر ناشی از حوادث جدید کرونر و مرگ ناشی از همه علل به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد.

■ پاتوفیزیولوژی هیپرلیپوپروتئینمی

متابولیسم طبیعی لیپوپروتئین

ساختار

لیپوپروتئین‌ها از یک هسته هیدروفوبیک حاوی استرهای کلسترول و تری‌گلیسیرید تشکیل شده‌اند که اطراف آنها را کلسترول غیر استری، فسفولیپیدها و آپوپروتئین‌ها در بر گرفته‌اند. لیپوپروتئین‌های اصلی حاوی پروتئین‌های B با وزن مولکولی بسیار بالا هستند که به دو شکل وجود دارند: **B-48**، در روده ساخته می‌شود و در شیلومیکرون‌ها و بقایای آنها یافت می‌گردد. **B-100** توسط کبد ساخته شده و در **VLDL** و **بقایای آن (IDL)**، **LDL** (که از VLDL ساخته می‌شود) و **لیپوپروتئین‌های Lp(a)** دیده می‌شود. HDL حداقل شامل ۲۰ گونه مولکول مجزاست. تمام انواع شامل آپولیپوپروتئین A-I (Apo A-I) می‌باشند. ۵۳ پروتئین دیگر نیز شناخته شده است که در بین گونه‌های HDL به صورتی متنوع توزیع شده‌اند.

سنتز و کاتابولیسم

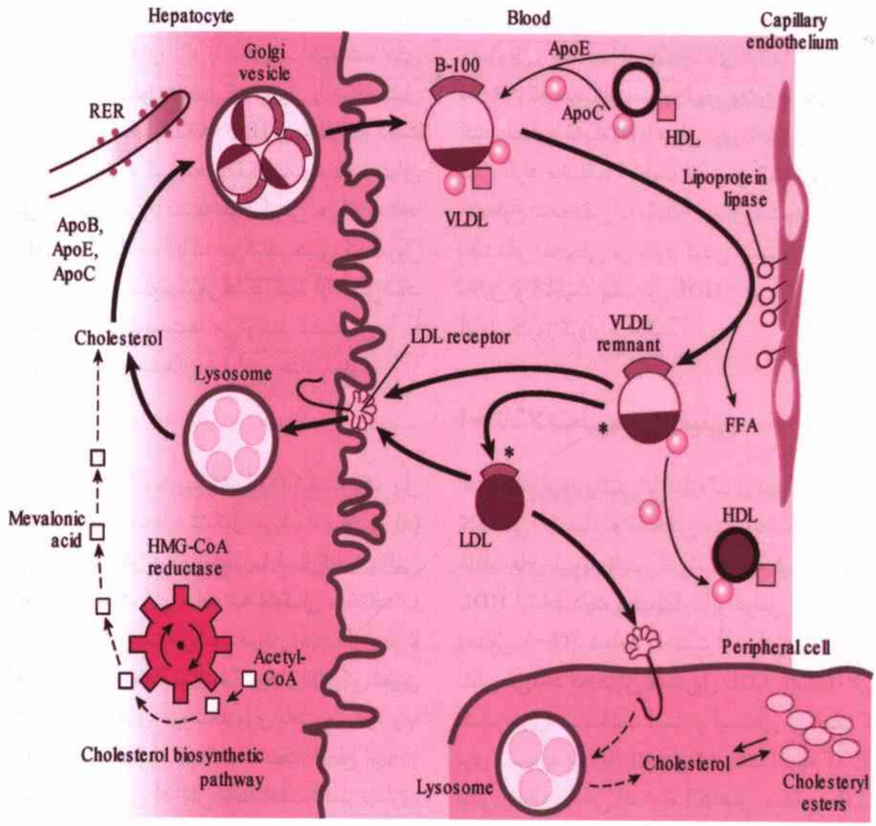
A. شیلومیکرون‌ها

شیلومیکرون‌ها در روده ساخته شده و **تری‌گلیسیریدهای** با منشأ غذایی، **کلسترول استریفیه نشده** و **استرهای کلسترول** را از لوله گوارش به جریان خون حمل می‌کنند.

تری‌گلیسیریدها در بافت‌های خارج کبدی، طی مسیر مشترک VLDL، توسط سیستم **لیپوپروتئین لیپاز (LPL)** هیدرولیز شده و از بین می‌روند. تری‌گلیسیریدهایی که تحلیل می‌روند از قطر ذره‌ای آنها کاسته می‌شود. لیپیدهای سطح و آپوپروتئین‌های کوچک به HDL منتقل می‌شوند. سرانجام بقایای شیلومیکرون با اندوسیتوز توسط گیرنده به داخل هپاتوسیت‌ها جذب می‌شوند.

مخففها

Apo	آپولیپوپروتئین
CETP	پروتئین حامل استر کلستریل
CK	کراتین‌کیناز
HDL	لیپوپروتئین با دانسیته بالا
HMG-CoA	۳- هیدروکسی -۳- متیل گلوتاریل کوآنزیم آ
IDL	لیپوپروتئین با دانسیتهٔ متوسط
LCAT	لسیتین کلسترول اسیل ترانسفراز
LDL	لیپوپروتئین با دانسیتهٔ کم
Lp(a)	لیپوپروتئین (a)
LPL	لیپوپروتئین لیپاز
PPAR	گیرنده فعال شده با پرولیفراتور پروکسی‌زوم
VLDL	لیپوپروتئین با دانسیته بسیار کم



شکل ۱-۳۵. متابولیسم لیپوپروتئین‌های با منشأ کبدی. پیکان‌های ضخیم مسیرهای اولیه را نشان می‌دهند. VLDL ایجاد شده از طریق اجسام گلژی ترشح می‌شود. سپس لیپوپروتئین‌های apoC اضافی و apoE را از طریق HDL، کسب می‌کنند. لیپوپروتئین‌های با دانسیته بسیار کم (VLDL) توسط لیپولیز از طریق لیپوپروتئین لیپاز در عروق بافت‌های محیطی به بقایای VLDL (IDL) تبدیل می‌شود. در این مرحله، آپولیپوپروتئین C و یک قسمت از آپو E به لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا (HDL) باز می‌گردند. برخی بقایای VLDL باکاهش بیشتر تری‌گلیسیریدها و کاهش آپو E به LDL تبدیل می‌شود. یک مسیر مهم. تجزیه LDL شامل، LDL توسط گیرنده‌های LDL در کبد و بافت‌های محیطی است که آپو B-100 لیگاند آن می‌باشد (رنگ تیره: استرهای کلستریلی؛ رنگ روشن: تری‌گلیسیریدها؛ ستاره‌ها مؤید یک لیگاند کارآمد جهت گیرنده‌های LDL می‌باشند. مثلث‌ها نشان‌دهنده apoE؛ دایره‌ها و مربع‌ها، آپولیپوپروتئین C می‌باشند. (FFA: اسید چرب آزاد؛ RER: شبکه اندوپلاسمی خشن).

B. لیپوپروتئین‌های با دانسیته بسیار کم

VLDL توسط کبد ترشح می‌شود و تری‌گلیسیریدها را به بافت‌های محیطی می‌فرستد (شکل ۱-۳۵). تری‌گلیسیریدهای VLDL با LPL هیدرولیز می‌شوند و اسیدهای چرب آزاد را برای ذخیره در بافت چربی و اکسیدشدن در بافت‌هایی مثل قلب و عضله اسکلتی فراهم می‌آورند. کاهش محتوای تری‌گلیسیریدها، بقایایی (IDL) را تولید می‌کند که برخی از آنها به‌طور مستقیم در کبد اندوسیتوز می‌شوند. با برداشت بیشتر تری‌گلیسیریدها با میانجیگری لیپاز کبدی، ماده باقیمانده به LDL تبدیل می‌شود.این فرآیند الگوی "beta shiff" را توجیه می‌کند که متعاقب افزایش LDL در سرم و هیپرتری‌گلیسیریدمی رخ می‌دهد. افزایش میزان LDL در نتیجهٔ افزایش ترشح VLDL و کاهش کاتابولیسم LDL نیز روی می‌دهد.

C. لیپوپروتئین‌های با دانسیته کم

LDL، بیشتر در هپاتوسیت‌ها و سایر سلول‌ها بر اثر اندوسیتوز و

با واسطه گیرنده کاتابولیزه می‌گردد. استرهای کلسترول LDL، هیدرولیز شده و کلسترول‌های آزاد را برای ساخت غشاهای سلولی فراهم می‌آورند. سلول‌ها نیز کلسترول را در تشکیل موالونیک اسید به کمک HMG-COA ردوکتاز به دست می‌آورند. تولید این آنزیم و گیرنده LDL، به وسیله‌محتوای کلسترول سلول‌ها تنظیم می‌گردد. به‌طور طبیعی هپاتوسیت‌ها ۷۰ درصد از LDL را از پلاسما پاک می‌کنند. حتی کلسترول بیشتری از طریق IDL و شیلومیکرون‌ها در کبد آزاد می‌شود. برخلاف سایر سلول‌ها، هپاتوسیت‌ها می‌توانند کلسترول را با ترشح در صفرا و تبدیل به اسیدهای صفراوی حذف نمایند.

D. لیپوپروتئین Lp(a)

لیپوپروتئین Lp(a) از LDL و پروتئین (a) که با یک پل دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند تشکیل می‌شود. پروتئین (a) شباهت زیادی به پلاسمینوژن دارد، اما با فعال‌کننده بافتی پلاسمینوژن فعال نمی‌شود. این ماده به اشکال مختلف با وزن‌های مولکولی متفاوت یافت می‌شود. میزان Lp(a) از صفر تا ۲۰۰۰nM/L متغیر است و بیشتر بر اثر فاکتورهای ژنتیکی تعیین می‌گردد. Lp(a) در پلاک‌های آترواسکلروزی یافت می‌شود و با مهار ترومبوز با بیماری کرونری نیز مرتبط است. سطح آنها در وضعیت‌های التهابی مشخص افزایش یافته است. خطر بیماری کرونری به شدت با سطح apo(a) مرتبط است یک واریانت رایج (14399M) در منطقه کدینگ با این افزایش سطح مرتبط است.

E. لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا

آپوپروتئین‌های HDL توسط کبد و روده ترشح می‌شوند. بسیاری از این لیپیدها از سطح تک لایه شیلومیکرون‌ها و VLDL، طی لیپولیز به وجود می‌آیند. HDL از بافت‌های محیطی نیز کلسترول دریافت می‌کند و هومئوستاز کلسترول سلول‌ها را حفظ می‌کند. کلسترول آزاد از غشأ سلول‌ها با کمک ناقلی به نام ABCA1 عبور کرده و و یک ذره کوچک به نام Prebeta-l-HDL را حاصل می‌کند و سپس با کمک لسیتین کلسترول اسیل ترانسفراز (LCAT) استریفیه می‌شود که موجب تشکیل انواع HDLهای بزرگ‌تر می‌گردد. کلسترول توسط ناقل ABCG1، از ماکروفاژها به رسپتورهای جاروب‌کننده‌های رادیکال‌های آزاد SR-B1 متصل شده و ذرات بزرگ HDL وارد می‌گردد. استرهای کلستریلی به کمک پروتئین ناقل استر کلستریل[1] (CETP) به VLDL، IDL و LDL و بقایای شیلومیکرون منتقل می‌گردد. بنابراین بسیاری از استرهای کلستریلی، به سرعت با اندوسیتوز از لیپوپروتئین‌های پذیرنده آزاد می‌شوند. HDL می‌تواند استرهای کلستریل را مستقیماً از راه گیرنده‌ای کوتاه‌کننده[2] (گیرنده زداینده، SR-BI) که سبب اندوسیتوز لیپوپروتئین‌ها نمی‌گردد، در کبد آزاد کنند. سطوح HDL-C با میزان بروز خطر رابطه معکوس دارد. در میان افراد مختلف، قابلیت پذیرش کلسترول خارج شده در سطوح مشخص HDL-C بسیار متنوع می‌باشد. توانایی بافت‌های محیطی در خارج کردن کلسترول از طریق مکانیسم ناقلین و قابلیت پذیرش HDL از مهمترین تعیین‌کننده‌های آترواسکلروز کرونر می‌باشد.

اختلالات لیپوپروتئینی

اختلالات لیپوپروتئینی با اندازه‌گیری لیپیدهای سرم بعد از یک گرسنگی ۱۰ ساعته مشخص می‌شوند. خطر بیماری قلبی با غلظت‌های لیپوپروتئینی آتروژنیک به‌طور معکوس با میزان HDL ارتباط دارد، و توسط سایر عوامل خطر تقویت می‌شود (جدول ۱-۳۵). شواهد به‌دست آمده از کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهد که میزان کلسترول LDL ۶۰mg/dL برای بیماران کرونری مناسب است و ایده‌آل آن است که میزان تری‌گلیسیریدها، زیر ۱۲۰mg/dL باشد. اگرچه که LDL-C هنوز اولین هدف درمانی است اما کاهش سطوح VLDL و LDL

جدول ۱-۳۵ راهنمای فعلی چربی‌های خون[1]

کلسترول LDL	
مطلوب	کمتر از ۱۰۰
نزدیک به مطلوب / حد مرز	۱۰۰-۱۲۹
کمی بالاتر از حد مرزی	۱۳۰-۱۵۹
بالا	۱۶۰-۱۸۹
خیلی بالا	بیشتر از ۱۹۰
کلسترول تام	
مطلوب	کمتر از ۲۰۰
بالاتر از حد مرزی	۲۰۰-۲۳۹
بالا	کمتر از ۲۴۰
کلسترول HDL	
کم	کمتر از ۴۰
زیاد	کمتر از ۶۰

1- Cholesteryl ester transfer protein
2- docking

جدول ۲-۳۵ هیپرلیپوپروتئینمی اولیه و درمان آن‌ها

اختلال	تظاهرات	درمان تک دارو[1]	داروی ترکیبی
شیلومیکرونمی اولیه (نقص کوفاکتور لیپوپروتئین لیپاز فامیلیال)	افزایش شیلومیکرون‌ها و VLDL	کنترل غذایی، (نیاسین، فیبرات، اومگا ۳ و اسید چرب)	نیاسین + فیبرات
هیپرتری‌گلیسیریدمی فامیلیال شدید	افزایش VLDL، شیلومیکرون‌ها	نیاسین، فیبرات، اسید چرب، اومگا ۳	نیاسین + فیبرات
متوسط	افزایش VLDL، شیلومیکرون‌ها ممکن است افزایش یافته باشند	نیاسین، فیبرات، اسید چرب، اومگا ۳	نیاسین + فیبرات
هیپرلیپوپروتئینمی مخلوط فامیلیال	افزایش غالب VLDL	نیاسین، فیبرات، مهارکننده ردوکتاز، اسید چرب، اومگا ۳	دو یا سه تا از داروهای منفرد
	افزایش غالب LDL	نیاسین، مهارکننده ردوکتاز، ازتیمایب	دو یا سه تا از داروهای منفرد
	افزایش LDL، VLDL	نیاسین، مهارکننده ردوکتاز، اسید چرب، اومگا ۳	نیاسین یا فیبرات + مهارکننده ردوکتاز[2]
دیس‌بتالیپوپروتئینمی فامیلیال	افزایش بقایای VLDL، بقایای شیلومیکرون‌ها	فیبرات، نیاسین، مهارکننده ردوکتاز، اسید چرب، اومگا ۳	فیبرات + نیاسین یا هر کدام از آنها + مهارکننده ردوکتاز
هیپرکلسترولمی فامیلیال			
هتروزیگوس	افزایش LDL	مهارکننده ردوکتاز، رزین، نیاسین، ازتیمایب	دو یا سه تا از داروهای منفرد
هموزیگوس	افزایش LDL	نیاسین، آتورواستاتین، ازتیمایب، روسوواستاتین، میپومرسین یا لومیتاپید	ترکیب برخی از این داروهای تک
نقص لیگاند آپولیپوپروتئین B فامیلیال	افزایش LDL	نیاسین، مهارکننده ردوکتاز ازتیمایب	دو یا سه دارو از عوامل ذکرشده
هیپرلیپوپروتئینمی LP(a)	افزایش Lp(a)	نیاسین	

۱. درمان تک دارویی امگا ۳ باید قبل از درمان ترکیبی ارزیابی گردد.

۲. مهارکننده ردوکتازی انتخاب کنید که از نظر فارماکولوژیک قابل تطبیق باشد.

همچنان از اهمیت زیادی برخوردار است. محاسبه کلسترول غیر HDL ابزاری را جهت ارزیابی سطوح تمام لیپوپروتئین‌ها در آبشار VLDL به LDL فراهم می‌کند. تمایز بین این اختلالات، به شناخت محتوای لیپوپروتئینی احتیاج دارد (جدول ۲-۳۵). معمولاً تشخیص اختلال اولیه به اطلاعات بالینی و ژنتیکی بیشتری نسبت به تشخیص هیپرلیپیدی ثانویه نیاز دارد (جدول ۳-۳۵).

فنوتیپ‌های توزیع غیرطبیعی لیپوپروتئین در این بخش توضیح داده می‌شود. داروهای قابل استفاده برای حالات مختلف آنها در بخش بعدی (فارماکولوژی پایه و بالینی) توضیح داده می‌شود.

هیپرتری‌گلیسریدمی اولیه

هیپرتری‌گلیسریدمی اولیه با افزایش خطر بیماری کرونری همراه است. VLDL و IDL در پلاک‌های آترواسکلروزی یافت می‌شوند. این بیماران تمایل به داشتن VLDLهای غنی از کلسترول و قطر ذره‌ای کوچک دارند. بیماران مبتلا به هیپر تری‌گلیسریدمی همراه با اختلالات عروق کرونری یا در معرض آن باید به‌طور جدی و سریع مورد درمان قرار بگیرند. بیماران با تری‌گلیسرید بالای ۷۰۰mg/dL برای جلوگیری از پانکراتیت حاد باید درمان شوند چرا که مکانیسم پاک‌سازی LPL تقریباً اشباع می‌گردد.

جدول ۳-۳۵ علل ثانویه هیپرلیپوپروتئینمی

هیپرتری‌گلیسریدمی	هیپرکلسترولمی
دیابت شیرین	هیپوتیروئیدیسم
نوشیدن الکل	نفروز اولیه
نفروز شدید	لیپمی در حال برطرف‌شدن
استروژن‌ها	اختلالات کمپلکس لیپوپروتئین - ایمونوگلوبولین
اورمی	بی‌اشتهایی عصبی
عفونت HIV	کلستاز
میگزدم	کم‌کاری هیپوفیز
بیماری ذخیره گلیکوژن	زیادی کورتیکوستروئیدها
کم‌کاری هیپوفیز	
آکرومگالی	
اختلالات کمپلکس لیپوپروتئین ـ ایمونوگلوبولین	
لیپودیستروفی	
مهارکننده‌های پروتئاز	

هیپرتری‌گلیسریدمی یک جزء اساسی از سندرم متابولیک شامل سطوح پایین HDL-C، مقاومت به انسولین، فشارخون بالا و چاقی شکم است. هیپریوریسمی نیز اغلب وجود دارد. به نظر می‌رسد مقاومت به انسولین هسته مرکزی این روند باشد. کنترل این بیماران علاوه بر فیبرات یا نیاسین، اغلب نیازمند استفاده از متفورمین یا یک آگونیست گیرنده گاما فعال شده با پرولیفراتور پروکسی‌زوم یا هر دو می‌باشد. در مورد دوم، پیوگلیتازون داروی انتخابی است، زیرا سطح تری‌گلیسرید را بدون افزایش سطح LDL، کاهش می‌دهد (فصل ۴۱ را ببینید). شدت هیپرتری‌گلیسریدمی به هر دلیل، در حضور سندرم متابولیک یا دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد.

شیلومیکرونمی اولیه

شیلومیکرون‌ها در سرم افراد سالمی که ۱۰ ساعت ناشتا بوده‌اند وجود ندارد. معمولاً صفت‌های مغلوب نقص لیپوپروتئین لیپاز یا کوفاکتور آن، apoCII، با لیپمی شدید همراه هستند (۲۰۰۰-۳۰۰۰mg/dL تری‌گلیسرید در بیماری با رژیم غذایی معمول آمریکایی). این مشکلات ممکن است تا موقع بروز پانکراتیت حاد تشخیص داده نشوند. این بیماران ممکن است هپاتواسپلنومگالی، هیپراسپلنیسم و سلول‌های اسفنجی مملو از چربی در مغز استخوان، کبد و طحال داشته باشند. لیپمی با استروژن تشدید می‌شود، چون تولید VLDL را تحریک می‌کند و با وجود کنترل شدید رژیم غذایی، بارداری ممکن است سبب افزایش چشمگیر سطح تری‌گلیسریدها شود. اگرچه این بیماران شیلومیکرونمی غالب دارند، آنها دارای VLDL متوسط هستند در نتیجه الگویی مهم و مخلوط بروز می‌کند (شیلومیکرونمی در حال گرسنگی و VLDL افزایش یافته) کمبود LPL با ارزیابی فعالیت تجزیه لیپید بعد از تزریق داخل وریدی هپارین تشخیص داده می‌شود. تشخیص احتمالی با کاهش چشمگیر در تری‌گلیسریدها در چند روز پس از کاهش جذب چربی روزانه به زیر ۱۵ گرم میسر می‌شود. محدودیت در رژیم چربی تام، پایه درمان مؤثر در طولانی مدت است. نیاسین، یک فیبرات یا اسید چرب امگا -۳ با منشأ مواد غذایی دریایی می‌توانند در VLDL افزایش یافته مفید واقع شوند. واریانت‌های ژنتیکی در دیگر مناطق از جمله، LMF_1، ApoA-V، GPI-HDL Bp1 و ApoC-III که در لیپولیز داخل عروقی شرکت می‌کنند، می‌توانند اثری قوی بر سطوح تری‌گلیسرید داشته باشند.

هیپرتری‌گلیسیریدمی خانوادگی

A. شدید (معمولاً لیپمی مخلوط)

معمولاً لیپمی مخلوط نتیجهٔ پاک‌سازی معیوب لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید است. عوامل افزایش‌دهنده تولید VLDL، لیپمی را بدتر می‌کند، چون VLDL و شیلومیکرون‌ها برای اتصال به LPL، رقیب یکدیگر هستند. شاید لیپمی اولیه مخلوط، بیانگر شاخص‌های ژنتیکی گوناگون باشد. بیشتر بیماران مبتلا به چاقی مرکزی دچار مقاومت به انسولین هستند. فاکتورهای دیگری که ترشح VLDL را بالا می‌برند، لیپمی را بدتر می‌کنند. زانتومای شدید، شیری رنگ‌شدن عروق شبکیه[1]، درد اپی‌گاستر و پانکراتیت، بسته به وخامت لیپمی بروز می‌کند. درمان اولیه، شامل محدودکردن کامل چربی در رژیم غذایی، خودداری از مصرف الکل و استروژن‌های خارجی، کاهش وزن، ورزش و تأمین اسیدهای چرب امگا -۳ مارگارینی است. بیشتر بیماران به درمان با فیبرات‌ها یا نیاسین نیاز دارند.

B. متوسط

افزایش اولیه VLDL می‌تواند منعکس‌کننده یک استعداد ژنتیکی نیز، باشد که با عوامل بالابرنده سرعت ترشح VLDL از کبد مثل چاقی، الکل، دیابت و استروژن‌ها بدتر می‌شود. درمان شامل

1- Lipemia retinalis

کنترل این موارد و استفاده از فیبرات‌ها یا نیاسین است. اسیدهای چرب دریایی امگا -۳ درمان کمکی ارزشمندی هستند.

هیپرلیپوپروتئینمی خانوادگی مرکب (FCH[1])

در این اختلال که معمولاً مرتبط با افزایش شیوع بیماری کرونری است، سطوح افزایش یافته‌ای از VLDL و LDL یا هر دو وجود دارد و این الگو با زمان تغییر می‌یابد. در هیپرلیپوپروتئینمی خانوادگی مرکب ترشح VLDL تقریباً دو برابر می‌باشد که به صورت صفت نیمه غالب منتقل می‌گردد. ممکن است تری‌گلیسریدها بر اثر عوامل مذکور، افزایش یابند. افزایش کلسترول و تری‌گلیسریدها همواره خفیف است و زانتوما معمولاً وجود ندارد. رژیم غذایی به تنهایی نمی‌تواند مقادیر چربی را به حالت طبیعی برگرداند معمولاً یک مهارکننده ردوکتاز به تنهایی یا همراه با نیاسین یا فیبرات برای درمان این بیماران نیاز است. در صورت نیاز به ترکیب کتوفیبرات با مهارکننده ردوکتاز، پراواستاتین[2] یا رسوواستاتین[3] پیشنهاد می‌گردد چون هیچکدام آنها از راه CYP3A4 متابولیزه نمی‌شوند. اسیدهای چرب اوما ۳ آر فرآورده‌های دریایی ممکن است مفید واقع شود.

دیس‌بتالیپوپروتئینمی خانوادگی

در این اختلال، بقایای شیلومیکرون‌ها و VLDL تجمع می‌یابد و مقادیر LDL کاهش پیدا می‌کند. چون این بقایا غنی از استرهای کلستریلی هستند، ممکن است میزان کلسترول به اندازه تری‌گلیسریدها بالا رود. تشخیص در غیاب آلل‌های ε3 و ε4 از aPoE یا ژنوتیپ ε2/ε2 تأیید می‌گردد. در این بیماران غالباً زانتومای tuberova (دکمه‌دار) یا tuberoeruptive یا زانتومای اختصاصی شیارهای کف دست رخ می‌دهد. آنها تمایل به چاقی دارند و تحمل به گلوکز در برخی از آنها مختل است. این فاکتورها شبیه هیپوتیروئیدیسم می‌تواند لیپمی را حادتر سازد. آترواسکلروز کرونری و محیطی با تواتر زیاد رخ می‌دهد. کاهش وزن همراه با کاهش مصرف چربی، کلسترول و الکل می‌تواند کافی باشد اما تجویز فیبرات یا نیاسین معمولاً برای کنترل شرایط لازم است. این عوامل می‌توانند در نمونه‌های مقاوم همراه هم تجویز شوند. مهارکننده‌های ردوکتاز نیز مؤثر هستند زیرا این داروها گیرنده‌های LDL کبدی را که در فرآیند حذف رمنانت (باقیمانده‌ها) شرکت دارند، را افزایش می‌دهند.

هیپرکلسترولمی اولیه

هیپرکلسترولمی خانوادگی

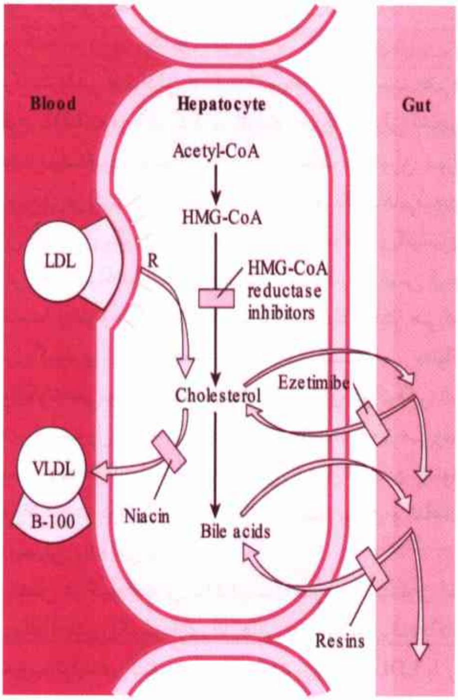
هیپرکلسترولمی خانوادگی صفت اتوزوم غالب است. هرچند سطوح LDL معمولاً در کودکی افزایش می‌یابند، ولی تشخیص همواره براساس کلسترول خون بند ناف در دوران نوزادی امکان‌پذیر می‌گردد. در بیشتر افراد هتروزیگوت‌ها، محدوده میزان کلسترول ۲۶۰-۵۰۰mg/dL است. معمولاً تری‌گلیسیریدها طبیعی هستند، اغلب زانتومای تاندون وجود دارد و قوس قرنیه و زانتلاسما (زانتوم پلک) در دهه سوم عمر آنها ظاهر می‌گردد. بیماری کرونری زودرس اتفاق می‌افتد. هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت می‌تواند منجر به بیماری کرونری در کودکی شود، مقادیر کلسترول گهگاه به بیش از ۱۰۰۰mg/dL می‌رسد و زانتومای tuberous (دکمه‌ای) و تاندونی روی می‌دهد. زانتومای شبه پلاکی در دریچهٔ آئورت، بافت انگشت، سرین و اندام‌ها در این بیماران دیده می‌شود.

نقص در گیرنده‌های LDL زمینه‌ساز این بیماری است. برخی افراد هتروزیگوت دارای آلل‌هایی هستند که گیرنده ناکارآمد و معیوب تولید می‌کنند. در بیماران هتروزیگوت، LDL با رژیم دارویی، طبیعی می‌گردد (شکل ۲-۳۵). هموزیگوت‌ها و هتروزیگوت‌های مرکب که گیرنده‌هایشان حداقل عملکرد را حفظ کرده‌اند به نیاسین، ازتیمایب[4] یا مهارکننده‌های ردوکتاز پاسخ جزئی می‌دهد. درمان سریع برای این بیماران شامل میپومرسان[5]، که یک استراتژی آن بکارگیری یک توالی آنتی‌سنس برای آپو B-100 می‌باشد، و لومیتاپید[6] که یک مولکول کوچک مهارکننده پروتئین ناقل تری‌گلیسیرید (MTP) است می‌باشد. حذف‌کننده‌های LDL در بیماران مقاوم به دارو مؤثر هستند.

نقص خانوادگی لیگاند آپولیپوپروتئین B-100

نقایص موجود در جزء apo B-100 که به گیرنده LDL متصل می‌شود، اندوسیتوز LDL را مختل کرده و منجر به هیپرکلسترولمی به نسبت شدیدی می‌گردد. زانتومای تاندون ممکن است اتفاق بیفتد. شیوع این اختلالات همچون هیپرکلسترولمی خانوادگی است. پاسخ به مهارکننده‌های ردوکتاز متفاوت است. افزایش گیرنده‌های LDL در کبد، اندوسیتوز پیش‌ساز LDL را بالا می‌برد اما جذب ذرات LDL ناقص را

1- Familial Combined Hyperlipoproteinemia
2- Pravastatin
3- Rosuvastatin
4- Ezetimibe
5- Mipomersan
6- Lumitapid



شکل ۲-۳۵. جایگاه‌های عمل مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، نیاسین، ازتیمایب و رزین‌هایی که در درمان هیپرلیپیدمی استفاده می‌شود. گیرنده‌های LDL (R) با درمان با رزین‌ها و مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، افزایش می‌یابند. VLDL= لیپوپروتئین با دانسیته کم، R= گیرنده LDL.

افزایش نمی‌دهد. نیاسین با کاهش تولید VLDL غالباً اثرات مفیدی دارد.

هیپرلیپوپروتئینمی خانوادگی مرکب

همانطور که توضیح داده شد، در برخی افراد مبتلا به هیپرلیپوپروتئینمی خانوادگی مرکب، تنها افزایش LDL دیده می‌شود و کلسترول سرم معمولاً کمتر از ۳۵۰mg/dL است. در این موارد نیاز به رژیم غذایی و درمان دارویی که به‌طور معمول مهارکننده ردوکتاز است، وجود دارد. ممکن است افزودن نیاسین یا ازتیمایب برای طبیعی ساختن LDL لازم باشد.

هیپرلیپوپروتئینمی Lp(a)

این اختلال خانوادگی که با افزایش آتروژنز همراه است، توسط آلل‌هایی که تولید پروتئین a را افزایش می‌دهند، تشخیص داده می‌شود. نیاسین میزان Lp(a) را در بسیاری از بیماران کاهش می‌دهد. Lp(a) می‌تواند به‌طور ثانویه در بیماران مبتلا به نفروز شدید و سایر شرایط التهابی خاص افزایش یابد. کاهش سطح LDL-C به میزان کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر خطر اثرگذاری Lp(a) که در دوزهای کم آسپیرین دیده می‌شود را کاهش می‌دهد.

بیماری ذخیره استرکلسترول

افرادی که فاقد اسید لیپاز لیپوزدی (LAL) می‌باشد. میزان استر کلسترول آنها در کبد و سایر انواع سلول‌ها تجمع پیدا می‌کند که سبب هپاتومگالی و نتیجتاً فیبروز ریوی، افزایش سطح LDL-C، کاهش HDL-C و اغلب هایپرتری‌گلیسیریدمی متوسط می‌شود. به ندرت یک شکل دیگر از آن به نام بیماری ولمن در نوزادان اتفاق می‌افتد. یک درمان ترکیبی جایگزین با آنزیم به نام سیلیپاز آلفا در کارآزمایی بالینی در حال بررسی است.

سایر اختلالات

کمبود کلسترول آلفا ـ هیدروکسیلاز، می‌تواند LDL را در حالت هتروزیگوت افزایش دهد. در هموزیگوت‌ها نیز افزایش تری‌گلیسریدها، مقاومت به مهارکننده‌های ردوکتاز، افزایش خطر بروز سنگ صفرا و بیماری‌های عروق کرونر دیده شده است. هیپرکلسترولمی اتوزوم (ARH) ناشی از یک جهش در یک پروتئین شرکت‌کننده در اندوسیتوز LDL بروز می‌کند. چاپرون گیرنده PCSK9، به‌طور طبیعی گیرنده‌ها را جهت تخریب لیزوزوم‌ها هدایت می‌کند. لذا موتاسیون در عملکرد PCSK9 سبب افزایش LDL-C می‌شود. ناقلین ABCG5 و ABCG8 در آنتروسیت‌ها و سلول‌های کبدی جهت انتقال فیتواسترول‌ها به ترتیب روده و اسیدهای صفراوی عمل می‌کنند. هوموزیگومرها و هتروزیگومرهای ترکیبی که سبب بروز موتاسیون در ناقلین می‌شوند سبب افزایش فیتواسترول‌ها شده و موجب زانتومای تاندون‌ها و توبروزهای استخوانی و تسریع در بروز آترواسکلروز می‌شود. نیاسین، ازتیمایب، رزین‌های متصل‌شونده به اسیدهای صفراوی و مهارکننده‌های ردوکتاز با تنوع فراوان در کنترل این اختلال ممکن است مفید باشند.

کمبود HDL

اختلالات ژنتیکی نادری، چون بیماری Tangier و کمبود LCAT (لسیتین: کلسترول استیل ترانسفراز)، با کاهش شدید مقادیر

HDL همراه هستند. هیپوآلفالیپوپروتئینمی، اختلال شایع‌تری است که معمولاً با مقادیر HDL کمتر از ۳۵mg/dL در آقایان و ۴۵mg/dL در خانم‌ها بروز می‌کند. این بیماران مستعد آترواسکلروز زودرس هستند و HDL پایین می‌تواند تنها عامل خطرزای شناخته شده باشد. کنترل این بیماران شامل پیشگیری و درمان سایر عوامل خطرساز است. نیاسین، HDL را در بسیاری از این بیماران افزایش می‌دهد. مهارکننده‌های ردوکتاز و فسفات اسید فیبریک اثر کمتری دارند. کاهش شدید LDL نیز نشان داده شده است.

در حضور هیپر تری‌گلیسیریدمی، به علت تبادل استرهای کلستریلی از HDL به لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسیرید، کلسترول HDL پایین است. درمان هیپر تری‌گلیسیریدمی ممکن است مقادیر HDL را افزایش داده و یا حتی به حالت طبیعی برگرداند.

هیپر لیپو پرو تئینمی ثانویه

قبل از این که اختلالات اولیه تشخیص داده شوند. علل ثانویه این فنوتیپ باید مورد بحث قرار گیرد. حالات شایع‌تر در جدول ۳–۳۵ خلاصه شده است. اختلال لیپوپروتئینمی معمولاً با درمان قطعی مشکلات زمینه‌ساز، برطرف می‌شوند.

■ درمان هیپرلیپوپروتئینمی با رژیم غذایی

اگر فرد قبلاً به بیماری مشهود عروق کرونری یا محیطی مبتلا شده باشد کنترل رژیم غذایی آغاز می‌گردد که می‌تواند نیاز به دارو را برطرف سازد. بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی یا هیپرلیپیدمی خانوادگی مرکب، همواره به درمان دارویی نیازمند می‌باشند. کلسترول و چربی‌های اشباع و ترانس، عوامل اصلی بالارفتن LDL هستند در حالی که چربی تام، الکل و کالری‌های اضافی موجب افزایش در تری‌گلیسریدها می‌گردند.

سوکروز و فروکتوز، VLDL را بالا می‌برند. الکل می‌تواند سبب هیپر تری‌گلیسریدمی بر اثر افزایش ترشح کبدی VLDL گردد. ساخت و ترشح VLDL بر اثر کالری‌های اضافی بالا می‌رود. طی کاهش وزن، میزان LDL و VLDL ممکن است کمتر از زمانی باشد که تعادل کالریک خنثی وجود دارد. رژیم غذایی در کنترل این شرایط به تنهایی زمانی کافی خواهد بود که وزن بیمار برای مدت حداقل ۱ ماه ثابت نگاه داشته شود.

توصیه‌های معمول شامل محدودیت در کالری‌های کلی از چربی با جذب روزانه ۲۵–۲۰ درصد، چربی‌های اشباع تا کمتر از ۸ درصد و کلسترول تا کمتر از ۲۰۰mg/d است. در این رژیم کاهش کلسترول سرم ۲۰–۱۰ درصد است. استفاده از کربوهیدرات‌های پیچیده و فیبر توصیه می‌شود و چربی‌های Cis-monounsaturated باید غالب باشد. کاهش وزن، محدودیت کالری و خودداری از مصرف الکل به ویژه در بیماران با VLDL و IDL بالا اهمیت دارد.

تأثیر چربی‌های رژیم غذایی روی هیپرتری‌گلیسیریدمی به جایگاه پیوند دوگانه در اسیدهای چرب بستگی دارد. اسیدهای چرب امگا –۳ که در روغن‌های ماهی یافت می‌شود (اما در منابع گیاهی وجود ندارد) گیرنده آلفای فعال شده تزاید پروکسی‌زوم (PPAR-α) را تحریک می‌کنند و می‌توانند باعث کاهش تری‌گلیسیرید در برخی بیماران گردند و همچنین می‌توانند کاهش چشمگیری در تری‌گلیسریدها در برخی بیماران ایجاد کنند. آنها همچنین فعالیت ضدالتهابی و ضدآریتمی نیز دارند. اسید چرب امگا –۳ در اشکال بدون نیاز به نسخه از منابع غذایی گیاهی یا داروهای نیازمند نسخه (Lovaza) که حاوی اتیل استر اسیدهای چرب اومگا –۳ است، موجود می‌باشد. دوز توصیه شده برای لووازا ۴ گرم در روز است. در فرآورده‌های بدون نیاز به نسخه تعیین میزان دکوزاهگزا انوئیک اسید وایکوزاپنتاانوئیک اسید ضروری است مقادیر مناسب بایستی روزانه حداکثر ۳ تا ۴ گرم از این نوع اسید چرب را فراهم کنند. انتخاب فرآورده‌هایی که فاقد جیوه و سایر آلاینده باشند از اهمیت زیادی برخوردار است. در مقابل، اسیدهای چرب امگا ـ۶ که در روغن‌های گیاهی وجود دارد، که ممکن است باعث بالارفتن تری‌گلیسیریدها شود.

چربی تام رژیم غذایی بیماران مبتلا به شیلومیکرونمی اولیه و برخی از بیماران مبتلا به لیپمی مخلوط باید به شدت محدود شود (۲۰g/d–۱۰ که از آن میان ۵g روغن‌های گیاهی غنی از اسیدهای چرب ضروری باشد) و ویتامین‌های محلول در چربی به آنها تجویز گردد.

در بسیاری از بیماران، هوموسیستئین (که تغییرات اولیه پرواتروژنی را در اندوتلیوم آغاز می‌کند) را می‌توان با محدودکردن جذب کلی پروتئین توسط جایگزین‌کردن اسید آمینه‌های مورد نیاز، کاهش داد. مکمل‌هایی چون اسید فولیک همراه با سایر ویتامین‌های گروه B در هوموسیستئینمی شدید اندیکاسیون مصرف دارد. مصرف گوشت قرمز بایستی به منظور کاهش تولید بیوم‌های روده‌ای ترامتیل آمین اکسید، ترکیبی که عروق را صدمه می‌زند، کاهش یابد.

■ فارماکولوژی پایه و بالینی داروهای مورد استفاده هیپرلیپیدمی

تصمیم به دارو درمانی در هیپرلیپیدمی بر پایه نقص ویژه متابولیکی و توانایی آن در ایجاد آترواسکلروز یا پانکراتیت استوار است. رژیم پیشنهادی برای اختلالات اساسی لیپوپروتئینی در جدول ۲–۳۵ آمده است. رژیم غذایی باید تا دستیابی به اثربخشی کامل دارو درمانی ادامه یابد. خانم‌های باردار، شیرده و آنهایی که قصد بارداری دارند، باید از مصرف این داروها خودداری کنند. برای تمام داروهایی که غلظت لیپوپروتئین پلاسما را تغییر می‌دهند، ممکن است تصحیح دوز وارفارین و ضدانعقادهای ایندانديونی نیاز باشد. کودکان مبتلا به هیپرکلسترولمی هتروزیگوت خانوادگی معمولاً بعد از سنین ۷ یا ۸ سالگی (زمانی که میلینه شدن دستگاه عصبی مرکزی به‌طور مؤثر کامل می‌شود)، می‌توانند با یک رزین یا مهارکننده ردوکتاز مورد درمان قرار گیرند. تصمیم‌گیری درمان یک کودک باید براساس سطح LDL، سایر عوامل خطرساز، تاریخچه خانوادگی و سن کودک انجام شود. داروها به ندرت قبل از سن ۱۶ سالگی و در غیاب فاکتور متعدد خطر و یا اختلالات متعدد ژنتیکی به کار می‌روند.

مهارکننده‌های رقابتی HMG-COA ردوکتاز (مهارکننده‌های ردوکتاز؛ "استاتین‌ها")

این ترکیبات، آنالوگ ساختمانی HMG-COA (۳– هیدروکسی -۳– متیل گلوتاریل ـ کوآنزیم آ، شکل ۳–۳۵ هستند). **لوواستاتین**[1]، **آتورواستاتین**[2]، **فلوواستاتین**[3]، **پراواستاتین**[4]، **سیمواستاتین**[5]، **رسوواستاتین**[6] **و پیتاواستاتین**[7] به این دسته تعلق دارند. این داروها مؤثرترین کاهنده‌های LDL هستند. اثرات دیگر آنها شامل کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب عروقی مرتبط با ضایعات آترواسکلروزی پایدار شده است. آغاز فوری درمان با مهارکننده ردوکتاز بعد از سندرم‌های حاد کرونری، بدون توجه به سطوح لیپیدها، درمانی استاندارد است.

شیمی و فارماکوکینتیک

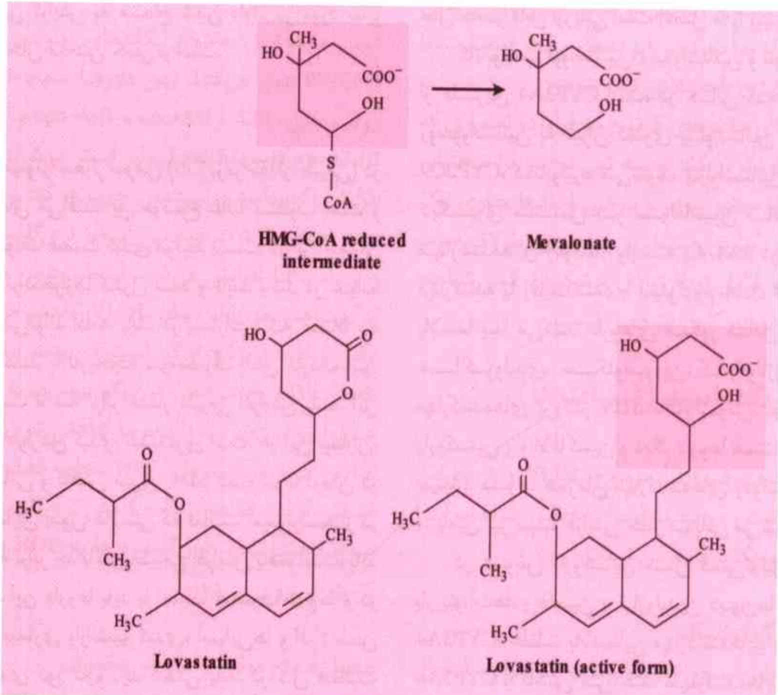
لوواستاتین و سیمواستاتین، پیش داروهای لاکتونی غیرفعال هستند که در لوله گوارش هیدرولیز می‌شوند و به مشتقات β-هیدروکسیل فعال تبدیل می‌شوند، در حالی که پراواستاتین یک حلقه لاکتونی باز و فعال دارد. آتورواستاتین، فلوواستاتین و روسوواستاتین داروهای حاوی فلوئور هستند که هنگام مصرف فعال می‌باشند. جذب دوز خوراکی مهارکننده‌های ردوکتاز از ۴۰ تا ۷۵ درصد متغیر است، به‌جز فلوواستاتین که جذب به نسبت کاملی دارد. تمامی آنها دارای برداشت گذر اول کبدی بالایی هستند. بیشتر دوز جذب شده از صفرا دفع می‌شود و ۲۰–۵ درصد از ادرار دفع می‌گردد. به‌جز در مورد آتورواستاتین که ۱۴ ساعت و روسوواستاتین ۱۹ ساعت وپیتاواستاتین که ۱۲ ساعت است. نیمه عمر پلاسمایی این داروها از ۱ تا ۳ ساعت است.

مکانیسم عمل

HMG-COA ردوکتاز اولین مرحله در بیوسنتز استرول را میانجی‌گری می‌کند. اشکال فعال مهارکننده‌های ردوکتاز آنالوگ‌های ساختمانی واسطه HMG-COA هستند (شکل ۳–۳۵) که توسط HMG-COA ردوکتاز در سنتز موالونات تشکیل می‌گردند. این آنالوگ‌ها سبب مهار نسبی این آنزیم می‌شوند و احتمالاً در سنتز ایزوپرنوئیدهایی مثل یوبیکینون[8] و دلیکول[9] و پرنیلاسیون پروتئین‌ها، اختلال ایجاد می‌کنند. اهمیت بیولوژیکی این فرآیند مشخص نشده است اگرچه مهارکننده‌های ردوکتاز آشکارا موجب افزایش تمایل بالای گیرنده‌های و LDL می‌شوند. این اثر هم باعث افزایش سرعت کاتابولیکی LDL هم برداشت کبدی پیش‌سازهای LDL (بقایای VLDL) از خون می‌شود و بنابراین LDL کاهش می‌یابد (شکل ۲–۳۵). به علت برداشت بالای کبدی در گذر اول، اثر مهم آنها در کبد اعمال می‌شود. به نظر می‌رسد فعالیت ترجیحی در کبد مربوط به تفاوت‌های ویژه بافتی در جذب آن است. کاهش زیادی در تری‌گلیسریدهای پلاسما و افزایش کوچکی نیز در HDL رخ می‌دهد.

کارآزمایی‌های بالینی روی انواع استاتین‌ها بیانگر کاهش چشمگیری در حوادث کرونری جدید و حمله‌های آتروترومبوتیک طی درمان بوده‌اند. به نظر می‌رسد فرآیندهایی غیر از کاهش سطح لیپوپروتئین‌ها دخالت داشته باشد. استاتین‌ها در دسترس بودن گروه‌های ایزوپرنیل را از مسیر HMG-CoA برای پرنیلاسیون پروتئین‌ها کاهش می‌دهند که نتیجه آن کاهش پرنیلاسیون پروتئین‌های Rab و Rho است. Rho کیناز که واسطه تعدادی از فرآیندهای زیستی عروقی است؛ با Rho پرنیله

1- Lovastatin
2- Atorvastatin
3- Fluvastatin
4- Pravastatin
5- Simvastatin
6- Rosuvastatin
7- Pitavastatin
8- Ubiquinone
9- Dolichol



شکل ۳-۳۵. مهار HMG-CoA ردوکتاز **بالا:** HMG-CoA که پیش ساز قبل از موالونات است، یک ترکیب مهم در سنتز کلسترول می‌باشد. **پایین:** ساختمان لوواستاتین و شکل فعال آن، که شباهت آن را به واسطه HMG-CoA، نشان می‌دهد.

شده، فعال می‌گردد. مشاهده اینکه کاهش حوادث کرونری جدید بسیار سریعتر از تغییرات مورفولوژی پلاک‌های شریانی رخ می‌دهد، مؤید اهمیت احتمالی این اثرات پلیوتروپیک است. همچنین کاهش پرنیلاسیون Rab، تجمع پروتئین‌های $A\beta$ در نورون‌ها را کاهش می‌دهد که احتمالاً تظاهرات بیماری آلزایمر را کاهش خواهد داد. به نظر می‌رسد استاتین‌ها بیرون‌ریزی کلسترول از ماکروفاژها، به ویژه تجمع آن در سلول‌های دیواره عروق را افزایش می‌دهند.

مصارف درمانی و مقدار مصرف

مهارکننده‌های ردوکتاز به تنهایی یا همراه با رزین‌ها، نیاسین یا ازتیمایب در کاستن سطوح LDL، مناسب هستند. خانم‌های باردار مبتلا به هیپرلیپیدمی، شیرده یا کسانی که قصد بارداری دارند، نباید از این داروها استفاده کنند. مصرف در کودکان، به موارد خاص هیپرکلسترولمی خانوادگی یا هیپرلیپیدمی مرکب خانوادگی محدود می‌شود.

به دلیل این که سنتز کلسترول غالباً در شب اتفاق می‌افتد، مهارکننده‌های ردوکتاز ـ به جز آتورواستاتین و روسوواستاتین ـ در صورتی که تک‌دوز تجویز شوند، بهتر است هنگام غروب مصرف گردند. به‌طور کلی، جذب (به استثنای پراواستاتین) با غذا افزایش می‌یابد. دوزهای روزانه لوواستاتین از ۱۰ میلی‌گرم تا ۸۰ میلی‌گرم متفاوت است. پراواستاتین در حداکثر دوز ۸۰ میلی‌گرم اثری شبیه لوواستاتین دارد. سیمواستاتین باید دو بار در روز با دوز ۵–۸۰mg/d تجویز شود. به دلیل افزایش خطرات میوپاتی با مصرف ۸۰ میلی‌گرم در روز، FDA برچسب راهنمای مکملی برای درجه‌بندی دوز سیمووواستاتین و ویتورین را در ژانویه سال ۲۰۱۱ ارائه داد. به نظر می‌رسد فلوواستاتین در دوزهای ۸۰–۱۰ میلی‌گرم در روز قدرتی نصف لوواستاتین، داشته باشد. آتورواستاتین در دوزهای ۱۰–۸۰mg/d و روسوواستاتین که قدرت بیشتری دارد با دوز ۵–۴۰mg/d در هیپرکلسترولمی شدید مؤثرند. منحنی‌های دوز پاسخ پرواستاتین و به ویژه فلوواستاتین در بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی متوسط تا شدید در

قسمت‌های بالایی گرایش به مسطح شدن دارد. در مورد سایر استاتین‌ها به هر حال منحنی خطی‌تر است.

سمیت

افزایش فعالیت آمینوترانسفراز سرمی (تا ۳ برابر مقدار طبیعی) در برخی بیماران اتفاق می‌افتد. این موضوع غالباً متناوب است و معمولاً با سایر شواهد سمیت کبدی مرتبط نیست. در این بیماران اگر سطوح آمینوترانسفرازها کنترل شده و ثابت باشد در غیاب نشانه‌ها، درمان می‌تواند ادامه یابد. در بیمارانی که مبتلا به بیماری کبدی هستند یا تاریخچه سوءمصرف الکل دارند، این سطوح ممکن است تا سه برابر مقدار طبیعی افزایش یابند. این یافته پیش‌آگهی عوارض کبدی شدیدتری است. در این بیماران، بی‌حالی، بی‌اشتهایی و کاهش سریع LDL دیده شود. درمان در این بیماران و بیماران بدون علامتی که فعالیت آمینوترانسفراز در آنها تا بیش از سه برابر حد بالای طبیعی افزایش یافته است، باید فوری قطع شود. این داروها باید با احتیاط مصرف شوند و در بیماران مبتلا به بیماری پارانشیم کبدی، آسیایی‌ها و افراد مسن بیماری شدید کبدی دوز دارو باید کاهش یابد. در کل فعالیت آمینوترانسفراز باید در ۲-۱ ماه ابتدای درمان و سپس هر ۱۲-۶ ماه (در صورت ثابت بودن) اندازه‌گیری شود که در حد طبیعی حفظ گردد. در صورتی‌که بیمار از داروهایی مصرف کند که قابلیت تداخل با استاتین‌ها را دارند افزایش مصرف الکل سمیت کبدی ناشی از استاتین‌ها را تشدید می‌کند. بایستی پایش آنزیم‌های کبدی صورت پذیرد سطح گلوکز ناشتا در درمان با استاتین به ۵ تا ۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش می‌یابد. مطالعات طولانی‌مدت سبب افزایش کم اما معنی‌دار افزایش بروز دیابت نوع ۲ در بیماران تحت درمان با استاتین‌ها می‌شود.

افزایش خفیف در فعالیت کراتین کیناز (CK) در پلاسما در برخی از بیمارانی که مهارکننده‌های ردوکتاز دریافت می‌کنند، مشاهده می‌شود که غالباً با فعالیت بدنی سنگین اتفاق می‌افتد. به‌ندرت ممکن است فعالیت CK در بیماران به وضوح بالا رود که اغلب با ناراحتی‌های عمومی و خستگی عضلات اسکلتی همراه است. در صورت عدم قطع دارو احتمال ایجاد میوگلوبینوری و سرانجام آسیب کلیوی وجود دارد. میوپاتی با تک‌درمانی نیز ممکن است رخ دهد، اما شیوع آن در بیمارانی که سایر داروهای کراتینی مصرف می‌کنند افزایش می‌یابد. واریانت‌های ژنتیکی در حامل آنیونی (OATP1B1) با میوپاتی شدید و رابدومیولیز ایجاد شده با استاتین‌ها همراهی دارد. واریانت‌های ژن SLCO1B1 در کدینگ تولید این پروتئین در حال حاضر قابل ارزیابی است (فصل ۵ را ببینید).

کاتابولیسم لوواستاتین، سیمواستاتین و آتورواستاتین در اصل از طریق CYP3A4 است، در حالی که فلوواستاتین و روسوواستاتین به میزان کمتری پیتاواستاتین از با میانجی‌گری CYP2C9، کاتابولیزه می‌شوند. پراواستاتین از راه مسیرهای دیگری مشتمل بر سولفاسیون کاتابولیزه می‌شوند. مهارکننده‌های ردوکتاز وابسته به 3A4 در حضور داروهای مهارکننده یا رقابت‌کننده با سیتوکروم 3A4، تمایل به تجمع در پلاسما پیدا می‌کنند. داروهای مذکور شامل آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی، سیکلوسپورین، کتوکونازول و مشتقاتش، مهارکننده‌های پروتئاز HIV، تاکرولیموس، نفازودون، فیبرات‌ها پاروکستین و ونلافاکسین و دیگر داروها هستند (فصول ۴ و ۶۶ را ببینید). مصرف همزمان مهارکننده‌های ردوکتاز با آمیودارون یا وراپامیل نیز سبب افزایش خطر میوپاتی می‌شود.

در عوض داروهایی مثل فنی‌توئین، گریزوفولوین، باربیتورات‌ها، ریفامپین و تیازولیدین دیون‌ها با افزایش بیان CYP3A4، غلظت پلاسمایی مهارکننده‌های ردوکتاز وابسته به CYP3A4 را کاهش می‌دهند. مهارکننده‌های CYP2C9 مثل کتوکونازول و مشتقاتش، مترونیدازول، سولفین پیرازول، آمیودارون و سایمتیدین سطح پلاسمایی، فلوواستاتین و روسوواستاتین را افزایش می‌دهند. به نظر می‌رسد پراواستاتین و روسوواستاتین داروی انتخابی در مصرف همزمان با وراپامیل، کتوکونازول‌ها، ماکرولیدها و سیکلوسپورین باشد. دوز دارو باید در مقادیر کم مصرف شده و بیمار بایستی مکرراً پایش شود. سطوح پلاسمایی لوواستاتین، سیمواستاتین و آتورواستاتین در بیمارانی که بیش از ۱ لیتر آب گریپ فروت را روزانه مصرف می‌کنند، بالا می‌رود. تمام استاتین‌ها تحت متابولیسم گلیکوزیلاسیون قرار می‌گیرند بنابراین سبب ایجاد تداخل با جم‌فیبروزیل می‌شوند.

فعالیت کراتین کیناز باید در بیمارانی که به‌طور بالقوه داروهای دیگر را دریافت می‌کنند اندازه‌گیری شود. در تمام بیماران، CK باید در حد معمول خود باشد. اگر درد عضلانی، حساسیت به لمس و فشار یا ضعف عضلانی مشاهده شد، فوری باید CK اندازه‌گیری شود و اگر فعالیت آن بیش از حد معمول بالا رفته بود دارو قطع شود. میوپاتی بعد از قطع درمان فوری از بین می‌رود. اگر میوپاتی با مصرف دارو ارتباط مشخصی ندارد، می‌توان دارو را با کنترل دقیق دوباره آغاز کرد. میوپاتی در غیاب افزایش فعالیت کراتین کیناز نیز گزارش شده است. به ندرت سندرم‌های افزایش حساسیت (شامل اختلالات شبه لوپوس و نوروپاتی محیطی) نیز گزارش گردیده است.

مصرف مهارکننده‌های ردوکتاز در مواقع بروز بیماری‌های جدی، تروما یا اعمال جراحی مهم باید به‌طور موقت قطع شوند تا خطر بروز عارضه کبدی یا عضلانی کمتر شود.

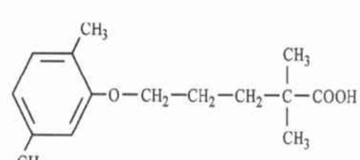
مصرف برنج‌های مخمرهای قرمز، یک فرآورده تخمیری که اثر استاتین‌ها را تقویت می‌کند توصیه نمی‌شود. زیرا محتوای استاتین‌ها بسیار متغیر بوده و برخی از آنها حاوی یک نفروتوکسین به نام سیترین هستند. بی‌خطر بودن طولانی مدت این داروها که غالباً شامل تعداد زیادی از ترکیبات کمتر شناخته شده هستند، هنوز به‌طور کامل مشخص نیست.

مشتقات فیبریک اسید (فیبرات‌ها)

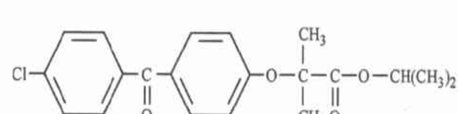
جم‌فیبروزیل[1] و **فنوفیبرات**[2] سطوح VLDL و در برخی بیماران LDL را کاهش می‌دهند. فیبرات دیگر، **بزافیبرات**[3] است که هنوز در امریکا در دسترس نیست.

شیمی و فارماکوکینتیک

جم‌فیبروزیل به‌طور نسبی از روده جذب می‌شود و اتصال محکمی با پروتئین‌های پلاسما دارد. این دارو وارد چرخه انتروهپاتیک (روده‌ای کبدی) شده و از جفت نیز عبور می‌کند. نیمه عمر پلاسمایی آن ۱/۵ ساعت است. هفتاد درصد دارو از کلیه دفع می‌گردد که بیشتر به صورت تغییر نیافته است. کبد مقداری از دارو را به مشتقات هیدروکسی متیل، کربوکسیل یا کینول تبدیل می‌کند. فنوفیبرات یک استر ایزوپروپیل است که به‌طور کامل در روده هیدرولیز می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی آن ۲۰ ساعت است. ۶۰ درصد از راه ادرار به‌صورت گلوکورونید و در حدود ۲۵ درصد از راه مدفوع دفع می‌شود.



Gemfibrozil



Fenofibrate

مکانیسم عمل

فیبرات‌ها در اصل به‌عنوان لیگاندهای رونویسی هسته‌ای گیرنده PPAR-α عمل می‌کنند. این داروها سبب تنظیم افزایشی رونویسی LPL، apo-A-I و apo-A-II و تنظیم کاهش apo-C-III که مهارکننده لیپولیز است می‌شوند. اثر اصلی آنها افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد و عضلات مخطط است (شکل ۴-۳۵). همچنین لیپولیز تری‌گلیسرید لیپوپروتئینی را از راه LPL افزایش می‌دهد. لیپولیز درون سلولی در بافت چربی کاهش می‌یابد. سطح VLDL کاهش می‌یابد که تا حدی ناشی از کاهش ترشح از کبد است. در بیشتر بیماران تنها کاهش خفیف LDL رخ می‌دهد. در دیگر بیماران، به ویژه کسانی که هیپرلیپیدمی مرکب دارند، با کاهش تری‌گلیسریدها LDL افزایش می‌یابد، کلسترول HDL به‌طور خفیف افزایش می‌یابد. قسمتی از این تظاهر متعاقب کاهش تری‌گلیسرید در پلاسما به همراه کاهش تبدیل تری‌گلیسریدها به HDL به جای استرهای کلستریلی روی می‌دهد.

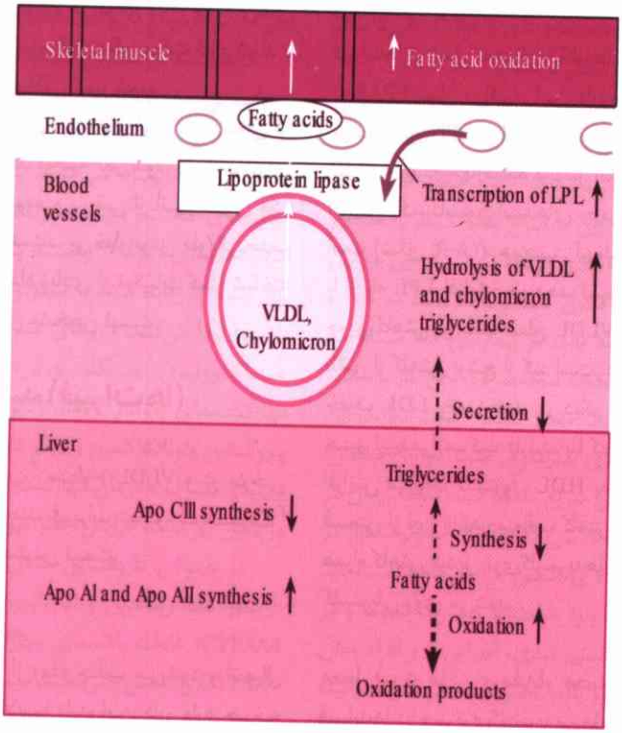
مصارف درمانی و مقدار مصرف

فیبرات‌ها در هیپرتری‌گلیسریدمی‌هایی که VLDL غالب است و در دیس بتالیپوپروتئینمی مفید هستند. این داروها در درمان هیپرتری‌گلیسریدمی که نتیجهٔ درمان با مهارکننده‌های پروتئاز ویروسی است، نیز سودمند هستند. دوز معمول جم‌فیبروزیل ۶۰۰mg به صورت خوراکی، یک یا دو بار در روز می‌باشد. دوز فنوفیبرات (تحت عنوان Tricor)، یک تا ۳ قرص ۴۸mg (یا یک قرص ۱۴۵mg) روزانه است. جذب جم‌فیبروزیل وقتی همراه غذا میل شود بهبود می‌یابد.

سمیت

اثرات جانبی نادر فیبرات‌ها شامل بثورات جلدی، عوارض گوارشی، میوپاتی، هیپوکالمی و میزان بالای آمینوترانسفرازها یا آلکالین فسفاتاز در خون است. در تعدادی از بیماران کاهش شمار گلبول‌های سفید خون یا هماتوکریت رخ می‌دهد. هر دو دارو، اثر ضدانعقادهای کومارینی و اینداندیونی را تقویت می‌کنند و دوز آنها باید تصحیح شود. رابدومیولیز نیز به ندرت رخ می‌دهد. وقتی فیبرات‌ها همراه مهارکننده‌های ردوکتاز مصرف شوند، خطر میوپاتی افزایش می‌یابد. فنوفیبرات، فیبرات انتخابی جهت ترکیب با استاتین می‌باشد. فیبرات‌ها را در بیماران مبتلا به

1- gemfibrozil
2- Fenofibrate
3- Bezafibrate



شکل ۴-۳۵. اثرات کبدی و محیطی فیبرات‌ها، این اثرات با واسطه گیرنده α فعال شده تزاید پروکسی‌زومی که بیان بسیاری از پروتئین‌ها را تنظیم می‌کند، انجام می‌گردد. LPL= لیپوپروتئین لیپاز. VLDL= لیپوپروتئین‌های با دانسیته بسیار کم.

اختلال عملکرد کبدی یا کلیوی نباید مصرف نمود. به نظر می‌رسد که افزایش خطر سنگ‌های صفراوی کلسترولی نتیجه افزایش محتوای کلسترول صفرا است. بنابراین فیبرات‌ها باید در بیماران مبتلا به مشکلات مجاری صفراوی یا در معرض خطر بالای آن (مثل زنان، بیماران چاق یا بومیان آمریکا) با احتیاط مصرف شود.

نیاسین (نیکوتینیک اسید)

نیاسین (اما، نه نیاسینامید)، میزان VLDL و LDL و Lp(a) را در بیشتر بیماران کاهش می‌دهند و اغلب آشکارا موجب افزایش HDL می‌شوند. از لحاظ تاریخی درمان ترکیبی نیاسین با کاهش بیماری کرونر قلب در سه کارآزمایی آنژیوگرافیک و افزایش طول دوره زندگی، نسبت به شرایطی که افراد به تنهایی نیاسین دریافت کردند، همراه می‌باشد. اخیراً در کارآزمایی بالینی آینده‌نگر HPS2-THRIVE ۲ گرم از نیاسین طولانی‌رهش به مهارکننده‌های پروستانوئید (لاروپیپرانت) و استاتین افزوده شد. هیچگونه کاهش در عوارض عروقی در گروه نیاسین / دارو پیپرانت نسبت به گروه دریافت‌کننده استاتین گزارش نشد، اما خطرات عوارض جانبی افزایش یافت. این کارآزمایی در مورد میزان زیاد تری‌گلیسرید بالا یا Lp(a) یا سطح پایین HDL اشاره نکرده است. به نظر می‌رسد که نیاسین فواید درمانی زیادی برای این بیماران و افرادی که عدم تحمل به استاتین دارند، دارد.

شیمی و فارماکوکینتیک

نیاسین (ویتامین B_3) در بدن به آمید تبدیل می‌شود که در نیاسین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD) که نقش مؤثری در متابولیسم انرژی دارد ایفا می‌کند، وارد می‌گردد. در دوزهای فارماکولوژیک اثرات مؤثری بر متابولیسم لیپیدها دارد. این دارو بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود. متابولیت‌های آن شامل یک، N- متیل نیکوتینامید، سبب ایجاد یک ساختار متیل سبب ماکروسیتوز اریتروسیت‌ها (شبیه آنچه در کمبود فولات یا ویتامین B_{12} است) می‌شود.

مکانیسم عمل

نیاسین، ترشح VLDL را مهار می‌کند و از طرفی تولید LDL را کاهش می‌دهد (شکل ۲-۳۵). افزایش پاک‌سازی VLDL از طریق مسیر LPL، کاهش تری‌گلیسیریدها را توجیه می‌کند. نیاسین اثری بر تولید اسید صفراوی ندارد. دفع استرول‌های خنثی از مدفوع افزایش می‌یابد و بنابراین کلسترول از ذخایر بافتی به حرکت در می‌آید و به سطح پایدار جدیدی می‌رسد. سرعت کاتابولیسم HDL کاهش می‌یابد. میزان فیبرینوژن کم می‌شود و به نظر می‌رسد سطوح فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن بافتی افزایش می‌یابد. نیاسین، لیپاز داخل سلولی را در بافت چربی از طریق پیام‌رسانی[1] با واسطه گیرنده مهار می‌کند. احتمالاً تولید VLDL را توسط کاهش ریزش اسیدهای چرب به درون کبد تقلیل می‌دهد. اگرچه مهار آرام و پیوسته لیپولیز تصدیق نشده است.

مصارف درمانی و مقدار مصرف

نیاسین در ترکیب با یک رزین یا مهارکننده ردوکتاز، LDL را در اغلب بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی هتروزیگوت خانوادگی و سایر اشکال هیپرکلسترولمی به حالت طبیعی بر می‌گرداند. این ترکیب در برخی موارد نفروز نیز کاربرد دارد. در لیپمی شدید ترکیبی که پاسخ به رژیم غذایی کامل نیست، نیاسین بیشتر موجب کاهش واضحی در تری‌گلیسیریدها می‌شود و این اثر با اسیدهای چرب دریایی امگا ـ ۳ افزایش می‌یابد که در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی مرکب و دیس‌بتالیپوپروتئینمی مفید است. نیاسین مؤثرترین دارو در افزایش HDL است و تنها دارویی است که می‌تواند LP(a) را کاهش دهد.

برای درمان هیپرکلسترولمی هتروزیگوت خانوادگی، اغلب بیماران به 2-6g نیاسین روزانه نیاز دارند و بیش از آن مقدار نباید تجویز شود. برای انواع دیگر هیپرکلسترولمی و هیپر تری‌گلیسریدمی اغلب 1/5-3/5g روزانه، کفایت می‌کند. نیاسین کریستالی در دوزهای جداگانه همراه غذا داده می‌شود که با 100mg، دو یا سه بار در روز آغاز شده و آرام آرام افزایش می‌یابد.

سمیت

بیشتر افراد بعد از آغاز دوز یا افزایش دوز نیاسین، انبساط عروق پوستی بی‌خطر و احساس گرمی را تجربه می‌کنند. خوردن 81-325mg آسپیرین نیم ساعت قبل، این اثر ناشی از پروستاگلندین‌ها را برطرف می‌سازد. ناپروکسن 220mg یک بار در روز همچنین این گرگرفتگی را زایل می‌کند. معمولاً دوزهای بالاتر از 1/5-3g در روز، طی چند روز باعث کاهش پاسخ حساسیتی به گرگرفتگی می‌شود. بیماران باید نسبت به این عارضه جانبی آگاه شوند و بدانند که عارضه‌ای بی‌خطر است. خارش، بثورات جلدی، خشک‌شدن پوست و غشاهای مخاطی و آکانتوز نیگریکانس[2] نیز گزارش شده است. عارضه اخیر موجب منع مصرف نیاسین می‌گردد، چون با مقاومت به انسولین مرتبط است. برخی بیماران، دچار تهوع و ناراحتی‌های شکمی می‌شوند. بسیاری از آنها می‌توانند دارو را با دوز کمتر و همراه با مهارکننده‌های ترشح اسید معده یا آنتی اسیدهای فاقد آلومینیوم ادامه دهند. نیاسین در بیماران مبتلا به بیماری شدید معده نباید مصرف شود.

افزایش برگشت‌پذیر در آمینوترانسفرازها تا دو برابر میزان طبیعی ممکن است اتفاق بیفتد که معمولاً با عوارض کبدی همراه نیست، اگرچه باید عملکرد کبد به‌طور منظم کنترل شود. به ندرت عوارض کبدی واقعی ممکن است اتفاق بیفتد که در این موارد دارو باید قطع شود. گزارش اختلال عملکرد کبدی شدید شامل نکروز حاد با مصرف خودسرانه از فرآورده‌های آهسته رهش نیاسین بوده است. این عارضه اکنون با مصرف یک فرآورده به نام نیاسپان[3] که با دوز 2g یا کمتر موقع خواب تجویز می‌شود، برطرف شده است. تحمل نسبت به کربوهیدرات‌ها به ویژه در افراد چاق ممکن است به‌طور خفیف مختل شود، اما این عارضه برگشت‌پذیر است، مگر در بیمارانی که دیابت پنهان دارند. نیاسین در بیماران دیابتی که انسولین مصرف می‌کنند، یا آنهایی که داروهای خوراکی مصرف می‌کنند می‌تواند تجویز شود. نیاسین می‌تواند سبب افزایش مقاومت به انسولین در برخی بیماران شود این پدیده با افزایش دوز انسولین یا داروهای خوراکی مشخص می‌شود. هیپراوریسمی در برخی بیماران بروز کرده و گاهی بروز نقرس را تسریع می‌کند. آلوپورینول را در صورت لزوم می‌توان همراه نیاسین تجویز نمود. ماکروسیتوز گلبول‌های قرمز با افزایش دوزهای نیاسین دیده می‌شود و نبایستی به این دلیل درمان را قطع کرد. کاهش بسیار زیاد پلاکت‌ها به ندرت رخ داده و در صورت وقوع با قطع درمان بهبود می‌یابد. گهگاه آریتمی (اغلب دهلیزی) و ادم ماکولار[4] گزارش شده است. باید به بیماران توصیه شود که تاری دید دور را گزارش دهند. نیاسین ممکن است بالقوه اثر ضد فشارخون بالا داشته باشد که نیاز به تصحیح دوز دارد. نقایص مادرزادی در دوزهای بسیار بالا در حیوانات گزارش شده است.

1- Signaling
2- Acanthosis nigricans
3- Niaspan
4- Reversible toxicamblyopia

رزین‌های متصل شونده به اسید صفراوی

کولستیپول[1]، **کلستیرامین**[2] و **کولسولام**[3] فقط در افزایش مجزای LDL مصرف می‌شوند. در بیمارانی که هیپر تری‌گلیسیریدمی دارند، سطح VLDL ممکن است طی درمان با رزین بیشتر افزایش یابد.

شیمی و فارماکوکینتیک

داروهای متصل‌شونده اسیدهای صفراوی، رزین‌های بزرگ پلیمری تبادل کاتیونی هستند که در آب محلولند، آنها به اسیدهای صفراوی در محیط روده متصل و مانع بازجذب آنها می‌شوند. این رزین‌ها، خود جذب نمی‌شوند.

مکانیسم عمل

اسیدهای صفراوی (متابولیت‌های کلسترول)، به‌طور طبیعی و مؤثر در ژژونوم و ایلئوم بازجذب می‌شوند (شکل ۲-۳۵). با تجویز رزین‌ها، جذب آنها تا ده برابر افزایش می‌یابد و در نتیجه تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی در کبد، از طریق ۷- آلفا- هیدروکسیلاسیون زیاد می‌شود که به‌طور طبیعی این عمل با فیدبک منفی اسیدهای صفراوی کنترل می‌گردد. کاهش فعال‌سازی گیرنده FXR توسط اسیدهای صفراوی ممکن است به افزایش خفیف در تری‌گلیسریدهای پلاسما بیانجامد، ولی همچنین متابولیسم گلوکز را در افراد دیابتی بهبود می‌بخشد. اثر اخیر به واسطه افزایش ترشح پپتید مشابه گلوکاگون، اینکرتین، از روده است که سبب افزایش انسولین می‌شود. جذب افزایش یافته LDL و IDL در پلاسما نتیجهٔ ازدیاد تعداد گیرنده‌های LDL به ویژه در کبد است. بنابراین، رزین‌ها در بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی هموزیگوت خانوادگی که گیرنده‌های کارآمدی ندارند، بی‌اثر است، اما در بیماران مبتلا به وضعیت‌های کمبود گیرنده هتروزیگوت می‌تواند مفید باشد.

مصارف درمانی و مقدار مصرف

رزین‌ها در درمان بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی اولیه استفاده می‌شوند که در بالاترین دوز تقریباً کاهشی ۲۰ درصدی در کلسترول LDL ایجاد می‌کنند. اگر رزین‌ها برای درمان افزایش LDL در افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی مرکب استفاده شوند، سبب افزایش VLDL می‌گردند که در این صورت تجویز داروی دومی مانند نیاسین ضرورت می‌یابد. رزین‌ها در ترکیب با سایر داروها برای رسیدن به اثر بیشتر هیپوکلسترولمی نیز کاربرد دارند (مطالب بعدی را ببینید). این عوامل در رفع خارش بیماران مبتلا به کلستاز و تجمع نمک‌های صفراوی مفیدند. چون رزین‌ها به گلیکوزیدهای دیژیتالی متصل می‌شوند در سمیت دیژیتال سودمند هستند.

کلستیپول و کلستیرامین به صورت فرآورده‌های گرانولی در دسترسند. افزایش تدریجی دوز گرانول‌ها از ۴-۵g/d تا ۲۰g/d پیشنهاد می‌گردد. برای ایجاد حداکثر اثر ممکن است به دوز ۳۰-۳۲g/d نیاز باشد. دوز معمول کودکان ۲۰g/d-۱۰ است. رزین‌های گرانولی را با آب میوه یا آب مخلوط می‌کنند و ۱ دقیقه فرصت می‌دهند تا هیدراته شوند. کلستیپول نیز به صورت قرص‌های 1g در دسترس است که باید به‌طور کامل بلعیده شود، حداکثر دوز آن 16g در روز است. کولسولام به‌صورت قرص‌های ۶۲۵ میلی‌گرمی و یا به‌صورت سوسپانسیون (بسته‌های ۱۸۷۵ میلی‌گرمی و یا ۳۷۵۰ میلی‌گرمی) در دسترس است. حداکثر دوز آن ۶ قرص یا یک قرص ۳۷۵۰ میلی‌گرمی در روز است. رزین‌ها باید در ۲ یا ۳ دوز همراه غذا میل شوند و اگر بین وعده‌های غذایی خورده شوند اثرات آنها کاهش می‌یابد.

سمیت

شکایات شایع، یبوست و نفخ شکم است که معمولاً با افزایش فیبر در رژیم غذایی یا مخلوط‌کردن دانه‌های پسیلیوم با رزین برطرف می‌شود. رزین‌ها در بیماران دچار دیورتیکولیت نباید مصرف شوند. سوزش سر دل و اسهال نیز به‌ندرت گزارش شده است. ممکن است در بیماران مبتلا به بیماری‌های روده‌ای یا کلستاز، اسهال چرب اتفاق بیفتد. سوءجذب ویتامین K نیز به ندرت رخ می‌دهد که منجر به هیپوپروترومبینمی می‌شود. در بیمارانی که رزین و ضدانعقادها را مصرف می‌کنند باید زمان پروترومبین مرتب اندازه‌گیری شود. به ندرت سوءجذب اسید فولیک نیز گزارش شده است. افزایش تشکیل سنگ صفرا، به ویژه در افراد چاق، عارضه جانبی مورد انتظاری است که در عمل به‌ندرت اتفاق می‌افتد.

رزین‌ها ممکن است جذب داروهای خاصی، شامل داروهای دارای بار خنثی یا کاتیونی و همچنین آنیونی را مختل کنند. از جمله این داروها می‌توان به گلیکوزیدهای دیژیتالی، تیازیدها، وارفارین، تتراسایکلین، تیروکسین، املاح آهن، پراواستاتین، فلوواستاتین، فولیک اسید، فنیل‌بوتازون، آسپیرین، اسید آسکوربیک اشاره نمود. به منظور اطمینان از جذب کافی، هر

1- Colestipol
2- Cholestyramine
3- Colesevelam

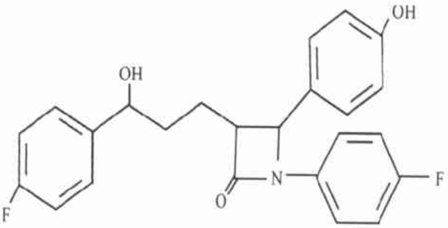
داروی اضافی (بجز نیاسین) باید ۱ ساعت قبل یا حداقل ۲ ساعت بعد از رزین داده شود. کلسولام به دیگوکسین، وارفارین یا مهارکننده‌های ردوکتاز متصل نمی‌شود.

مهارکننده‌های جذب روده‌ای استرول

ازتیمایب، اولین عضو یک گروه دارویی است که جذب روده‌ای فیتوسترول‌ها و کلسترول را مهار می‌کنند. اثر عمده بالینی آن، کاهش میزان LDL است. در یک کارآزمایی بیمارانی که ازتیمایب را در ترکیب با سیمواستاتین دریافت کرده بودند در مقایسه با آنها که تنها سیمواستاتین گرفته بودند، افزایش خفیفی، در ضخامت انتیمای کاروتید (IMT) نشان دادند که البته از نظر آماری معنی‌دار نبود. تفسیر چنین مشاهده‌ای به دلایل متعدد مشکل است، چرا که IMT پایه به صورت غیرمنتظره‌ای (شاید به علت درمان پایین آورنده چربی که پیشتر انجام شده بود) کم بود. از آنجایی که کاهش سطوح LDL با هر کیفیت، به صورتی واقعی باعث کاهش خطر حوادث کرونری می‌شود، منطقی است بپذیریم که کاهش LDL به وسیله ازتیمایب تأثیری مشابه خواهد داشت. پژوهش‌های بیشتر به حالت تعلیق در آمده است.

شیمی و فارماکوکینتیک

ازتیمایب، به سرعت جذب می‌شود و در روده با یک گلوکورونید فعال کونژوگه می‌گردد. بعد از ۱۴-۱۲ ساعت به بالاترین سطح خونی خود می‌رسد. این دارو تحت چرخه انتروهپاتیک قرار می‌گیرد و نیمه عمر ۲۲ ساعته دارد. نزدیک به ۸۰ درصد دارو در مدفوع ترشح می‌شود. غلظت پلاسمایی آن در مصرف همزمان با فیبرات‌ها افزایش و در مصرف همزمان با کلستیراسین کاهش می‌یابد. سایر رزین‌ها می‌توانند جذب آن را کاهش دهند. هیچ تداخل واضحی با وارفارین یا دیگوکسین مشاهده نشده است.



Ezetimibe

مکانیسم عمل

ازتیمایب، مهارکننده انتخابی جذب روده‌ای کلسترول و فیتوسترول‌هاست. به نظر می‌رسد که پروتئین ناقلی به نام NPC1L1، هدف این دارو باشد. این دارو حتی در نبود کلسترول در رژیم غذایی نیز مفید است، زیرا از بازجذب کلسترول دفع شده در صفرا جلوگیری می‌کند.

مصارف درمانی و مقدار مصرف

اثر ازتیمایب روی جذب کلسترول در محدوده دوز ۲۰mg/d-۵ ثابت می‌باشد. بنابراین دوز منفرد ۱۰mg در روز استفاده می‌شود. کاهش متوسط در کلسترول LDL توسط ازتیمایب، در بیماران هیپرکلسترولمی اولیه حدود ۱۸ درصد با حداقل افزایش در کلسترول HDL است. این دارو در بیماران مبتلا به فیتوسترولمی نیز مؤثر است. ازتیمایب، با مهارکننده‌های ردوکتاز اثر سینرژیسمی (تشدیدکنندگی) دارد و موجب کاهش ۲۵ درصدی در کلسترول LDL (ماورای آنچه مهارکننده ردوکتاز به تنهایی ایجاد می‌کند) می‌گردد.

عوارض

به نظر نمی‌رسد ازتیمایب، سوبسترای آنزیم‌های سیتوکروم P450 باشد. شواهد کنونی شیوع کمی از اختلال برگشت‌پذیر عملکرد کبدی را که با یک مهارکننده ردوکتاز بیشتر می‌شود، مشخص ساخته‌اند. به ندرت میوزیت گزارش شده است.

داروهای جدید در درمان دیس‌لیپیدمی

مهار پروتئین ناقلین میکروزومی تری‌گلیسرید

پروتئین ناقل میکروزومی (MTP) نقش خاصی را در تجمع تری‌گلیسرید در VLDL در کبد و شیلومیکرون‌ها در روده ایفا می‌کند. مهار آن ترشح VLDL را کاهش داده و سبب کم‌شدن تجمع LDL پلاسمایی می‌شود. یک مهارکننده MPT، **لومیتاپید**[1]، در حال حاضر در دسترس است اما مصرف آن در بیماران هایپرکلسترولمی خانوادگی با هوموزیگوس محدود شده است. این دارو سبب تجمع تری‌گلیسرید در کبد برخی افراد می‌شوند. افزایش ترانس آمینازها می‌تواند رخ دهد. بیماران دیابتی یک رژیم با چربی پایین دریافت کنند تا مدفوع چرب رخ

1- Lomitapide

ندهد. لومیتاپید به صورت خوراکی و با دوزهای افزایش‌یابنده ۶۰mg–۵ یک بار در روز و ۲ ساعت پس از غذا مصرف می‌شود. این داروها از طریق برنامه‌های محدودشونده مصرف می‌شود.

مهار آنتی‌سنس سیستم‌های آپو B-100

میپومرسان[1] یک اولیگونوکلئوتید آنتی‌سنس آپو B-100 را در کبد هدف قرار می‌دهد. این نکته حائز اهمیت است که ژن آپو B-100 در شبکیه و کاردیومیوسیت‌ها بیان می‌شود. تزریق زیرجلدی میپومرسان سطح LDL و Lp(a) را کاهش می‌دهد. واکنش خفیف تا متوسط در محل تزریق و علائم شبه آنفلوانزا می‌تواند رخ دهد. این دارو تنها به منظور مصرف در هایپرکلسترولمی فامیلیال از طریق برنامه محدودشونده (REMS) مصرف می‌شود.

مهارکننده‌های CETP

در حال حاضر میزان کارایی مهارکننده‌های پروتئین ناقل استر کلسترول در حال بررسی است. نخستین دارو در این دسته **تورستراپیب**[2] است که بسیار مورد توجه واقع شد، زیرا به شدت HDL را افزایش داده و LDL را کاهش می‌دهد. هرچند که، به دلیل افزایش حوادث قلبی ـ عروقی و مرگ در گروه‌های درمانی، این دارو از کارآزمایی‌های بالینی خارج شده است. **آناستراپیب**[3] و **دالستراپیب**[4] آنالوگ‌هایی هستند که کارآزمایی‌های بالینی در آنها در حال انجام است.

مهار PCSK19

تقویت مهارکننده‌های نسبت مبدل سابتیلیسین، کسین تیپ ۹ (PCSK9) به دنبال مشاهده از دست رفتن عملکرد موتاسیون سبب کاهش LDL-C می‌شود. عوامل درمانی رایج شامل آنتی‌بادی‌هایی نظیر اولوکوماب، آلریکوماب و اولیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس می‌باشند. کاهش LDL-C تا ۷۰ درصد در دوزهای بالا در مصرف یک هفته‌ای از این داروها به دست می‌آید. تری‌گلیسیرید، آپو B-100 و Lp(a) نیز به‌طور معمول کم می‌شود. هیچ عارضه جانبی جدی در کارآزمایی‌های در حال اجرا مشاهده نشده است. ساخت مولکول‌های کوچک با این اثرات نیز در حال اجراست. مطالعه این استراتژی بایستی با احتیاط صورت پذیرد. زیرا نقش PCSK9 در آپوپتوز نورونی و تقویت سیستم عصبی بسیار حائز اهمیت است.

فعال‌سازی AMP کیناز

پروتئین کیناز فعال شده AMP به عنوان حسگر شرایط و وضعیت انرژی در سلول عمل می‌کند. هنگامی که مقادیر زیاد ATP نیاز باشد. AMP کیناز اکسیداسیون اسید چرب را افزایش می‌دهد و حساسیت به انسولین را افزایش داده و بیوسنتز کلسترول و تری‌گلیسیرید را کاهش می‌دهد. اگرچه کارآزمایی فعلی نشان‌دهنده کاهش سطح LDL-C و فعال‌سازی AMP کیناز می‌توانند در کنترل سندرم متابولیک مؤثر باشند. یک عامل ترکیب‌شونده با دو عامل فعال‌کننده AMP کیناز و مهارکننده ATP سیترات لیاز در حال کارآزمایی‌های بالینی به منظور مصرف در آینده است.

درمان با ترکیب داروها

درمان ترکیبی مفید است در شرایطی که: (۱) وقتی سطوح VLDL به وضوح در طی درمان هیپرکلسترولمی با یک رزین افزایش یافته است، (۲) وقتی از آغاز سطوح LDL و VLDL هر دو بالاست؛ (۳) وقتی سطوح LDL یا VLDL با یک دارو به حال طبیعی برنمی‌گردد، و (۴) وقتی مقدار Lp(a) افزایش یافته یا کمبود HDL همراه با سایر هیپرلیپیدمی‌ها وجود دارد. در درمان ترکیبی حداقل دوز مؤثر را بایستی استفاده کرده و بیماران باید به دقت از لحاظ شواهد سمیت پایش شوند.

مشتقات اسید فیبریک و رزین‌های متصل‌شونده به اسید صفراوی

این ترکیب گاه در درمان بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی خانوادگی مرکب که به نیاسین یا استاتین‌ها تحمل ندارند، می‌تواند مفید واقع شود. اگرچه ممکن است خطر سنگ صفراوی را بالا ببرد.

مهارکننده‌های HMG-COA ردوکتاز و رزین‌های متصل‌شونده به اسید صفراوی

این ترکیب سینرژیستی در درمان هیپرکلسترولمی خانوادگی مفید است، امّا مقادیر VLDL در برخی بیماران مبتلا به هیپرلیپوپروتئینمی خانوادگی مرکب ممکن است کنترل نشود. استاتین‌ها باید حداقل ۱ ساعت قبل یا ۲ ساعت بعد از رزین (برای اطمینان از جذب آنها) داده شوند.

1- Mipomersen
2- Torceerapid
3-Anacetrapid
4-dalcetrapid

نیاسین و رزین‌های متصل‌شونده به اسید صفراوی

این ترکیب به‌طور مؤثر سطوح VLDL را طی رزین درمانی بیماران مبتلا به هیپرلیپوپروتئینمی یا سایر اختلالات شامل افزایش همزمان مقادیر VLDL و LDL کنترل می‌کند. وقتی میزان VLDL و LDL هر دو افزایش می‌یابد، دوز حداقل نیاسین ۱–۳g/d در ترکیب با یک رزین کافی است. ترکیب نیاسین - رزین در درمان هیپرکلسترولمی هتروزیگوت خانوادگی مؤثر است.

این داروها می‌توانند همزمان داده شوند، چون نیاسین به رزین‌ها متصل نمی‌شود.

نیاسین و مهارکننده‌های ردوکتاز

این رژیم درمانی مؤثرتر از تجویز تنهای هر کدام از داروها در درمان هیپرکلسترولمی است. تجربه نشان داده است که این روش درمانی مؤثر و عملی در هیپرلیپوپروتئینمی خانوادگی مرکب است.

مهارکننده‌های رودکتاز و ازتیمایب

این ترکیب دارای اثر هم‌افزایی زیادی در درمان هیپرکلسترولمی اولیه است و بعضی مواقع در درمان بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی هموزیگوت خانوادگی که برخی عملکردهای گیرنده را دارند نیز مصرف می‌گردد.

مهارکننده‌های ردوکتاز و فنوفیبرات

به‌نظر می‌رسد فنوفیبرات در ترکیب با استاتین‌های خاص در درمان هیپرلیپوپروتئینمی خانوادگی مرکب و سایر حالات شامل افزایش توأم LDL و VLDL استفاده شود. به ویژه ترکیب فنوفیبرات با روسوواستاتین به نظر به خوبی تحمل شوند. بعضی از استاتین‌های دیگر ممکن است تداخلات ناخواسته‌ای داشته باشند که منجر به بروز اثراتی بر متابولیسم سیتوکروم P450 شود. در هر مورد باید بررسی ویژه برای سمیت عضلانی و کبدی صورت پذیرد.

ترکیب رزین‌ها، ازتیمایب، نیاسین و مهارکننده‌های ردوکتاز

این عوامل در ترکیب با هم در طبیعی‌کردن مقادیر کلسترول در بیماران مبتلا به اختلالات شدید از جمله LDL افزایش یافته، به کار می‌روند. اثرات حاصل پایدار بوده و عوارض کمتری از آنها مشاهده می‌شود. دوزهای مؤثر هر دارو، کمتر از وقتی است که به تنهایی مصرف می‌شود. به عنوان مثال ۱–۲g نیاسین کافی است تا اثرات داروهای دیگر را افزایش دهد.

پاسخ مطالعه مورد

این بیمار به هایپرلیپیدمی مبتلا است. مصرف استاتین بایستی ادامه پیدا کند، دارویی که تولید VLDL را کاهش می‌دهد نیاسین یا فنوفیبرات می‌توانند مفید باشد اما مصرف نیاسین جهت افزایش HDL-C و کاهش تری‌گلیسرید و Lp(a) ترجیح داده می‌شود. اما ممکن است افزایش مقاومت به انسولین رخ دهد که پایش مداوم و در صورت نیاز افزودن متفورمین به درمان را ضروری می‌سازد. در صورتی‌که با افزودن نیاسین (یا فنوفیبرات) LDL-C به مقادیر هدف نرسید دوز استاتین بایستی افزایش یابد. کراتین کیناز بایستی پایش شود. اسیدهای چرب امگا -۳ موجود در منابع غذایی دریایی در کاهش تری‌گلیسرید کمک‌کننده است.

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	Trade names
Atorvastatin	Generic, Lipitor
Cholestyramine	Generic, Questran, Prevalite
Colesevelam	WelChol
Colestipol	Generic, Colestid
Ezetimibe	Generic, Zetia
Fenofibrate	Generic, Tricor, Antara, Lofibra
Fluvastatin	Generic, Lescol, Lescol XL
Gemfibrozil	Generic, Lopid
Lomitapide	Juxtapid
Lovastatin	Generic, Mevacor, Altoprev

Generic name	Trade names
Niacin, nicotinic acid, vitamin B_3	Generic only
Omega-3 fatty acids–marine	Lovaza
Pitavastatin	Livalo
Pravastatin	Generic, Pravachol
Rosuvastatin	Crestor
Simvastatin	Generic, Zocor
COMBINATION TABLETS	
Ezetimibe/simvastatin	Vytorin
Niacin/lovastatin extended-release	Advicor
Niacin/simvastatin extended-release	Simcor

خلاصه: داروهایی که در دیس‌لیپیدمی به کار می‌روند

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت و تداخلات
استاتین‌ها				
• آتورواستاتین، سیمواستاتین، روسوواستاتین، پیتاواستاتین	HMG-CoA ردوکتاز را مهار می‌کنند.	سنتز کلسترول را کاهش داده و گیرنده‌های LDL را در هپاتوسیت‌ها تحت تنظیم افزایشی قرار می‌دهد. کاهش متوسط تری‌گلیسریدها	بیماری عروقی آترواسکلروتیک، (پیشگیری اولیه و ثانویه)، سندرم‌های کرونر حاد	خوراکی. طول اثر ۱۲ تا ۱۴ ساعت. سمیت: میوپاتی، اختلال عملکرد کبد. تداخل: متابولیسم وابسته به سیتوکروم P (3A4 و 2C9) با مهارکننده‌های سیتوکروم P تداخل می‌کند.
• فلوواستاتین، پراواستاتین، لوواستاتین: مشابه ولی قدری کم‌اثرتر				
فیبرات‌ها				
• فنوفیبرات، جم‌فیبروزیل	آگونیست‌های گیرنده آلفا فعال‌کننده تزاید پروکسی‌زوم (PPAR-α)	ترشح VLDL را کاهش می‌دهند، افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز، افزایش HDL	هیپرتری‌گلیسیریدمی، HDL پایین	خوراکی. طول اثر ۳ تا ۲۴ ساعت. سمیت: میوپاتی، بدکاری کبد.
تجزیه کننده‌های اسید صفراوی				
• کلستیپول	با اسیدهای صفراوی در روده باند می‌شوند. از بازجذب پیشگیری می‌کنند. کاتابولیسم کلسترول را افزایش می‌دهند گیرنده‌های LDL را تحت تنظیم افزایش قرار می‌دهند.	LDL را کاهش می‌دهند.	LDL افزایش یافته، سمیّت دیژیتال، خارش	خوراکی. با غذا مصرف شود. جذب نمی‌شود. سمیت: یبوست، نفخ. با جذب برخی داروها و ویتامین‌ها تداخل دارد.
• کُلستیرامین، کُلسوالام: مشابه کلستیپول				
مهارکننده جذب استرول				
• ازتیمایب	ناقل استرول NPC1N1 را در حاشیهٔ مسواکی روده بلوک می‌کند	بازجذب کلسترول ترشح شده در صفرا را مهار می‌کند. LDL و فیتواسترول‌ها را کاهش می‌دهد	LDL افزایش یافته، فیتواسترولمیا	خوراکی. طول اثر ۲۴ ساعت. سمیت: بروز کم بدکاری کبد، میوزیت

خلاصه: داروهایی که در دیس‌لیپیدمی به کار می‌روند (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت و تداخلات
نیاسین				
	کاهش کاتابولیسم apoA1 کاهش ترشح VLDL از کبد	افزایش HDL، کاهش لیپوپروتئین (a) [Lp(a)] و تری‌گلیسیریدها	HDL کم، VLDL، LDL و Lp(a) افزایش یافته در بیماران مقاوم به استاتین	خوراکی. دوزهای زیاد. سمیت: تحریک معده، برافروختگی، شیوع کم سمیت کبدی. ممکن است تحمل گلوکز را کاهش دهد.
• نیاسین با آزادسازی گسترده: مشابه نیاسین معمولی				
• نیاسین با آزادسازی مداوم (همان محصول بالا نیست): باید از آن اجتناب شود.				

فصل

۳۶ داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی، داروهای ضدروماتیسمی برطرف کننده بیماری، ضددردهای غیر اپیوئیدی، داروهای مورد استفاده در نقرس

مطالعه مورد

مردی ۴۸ ساله با شکایاتی از خشکی صبحگاهی دوطرفه در مفاصل مچ دست‌ها و زانوها و درد این مفاصل در هنگام ورزش معرفی می‌گردد. در معاینه فیزیکی، مفاصل کمی متورم هستند. بقیه معاینه نکته قابل توجهی ندارد. آزمون‌های آزمایشگاهی غیر از آنمی مختصر، ESR افزایش یافته و فاکتور روماتوئید مثبت نکتهٔ دیگری ندارد. با تشخیص آرتریت روماتوئید، درمان بیمار با ناپروکسن ۲۲۰mg دو بار در روز آغاز می‌گردد. بعد از یک هفته دوز دارو به ۴۴۰mg دو بار در روز افزایش می‌یابد. علایم بیمار در این روز کاهش یافته ولی وی از سوزش سردل شاکی است که با آنتی‌اسید برطرف نمی‌گردد. داروی وی به سلکوکسیب ۲۰۰mg دو بار در روز تغییر یافته و با این رژیم دارویی علایم مفاصل و هم سوزش سردل وی برطرف می‌گردد. دو سال بعد، وی با علایم مفصلی افزایش‌یافته باز می‌گردد. دست‌های وی، مچ‌ها، آرنج‌ها، پاها و زانوها همه درگیر شده و متورم و گرم و حساس به نظر می‌رسند. این بار چه گزینه‌های درمانی باید در نظر گرفته شود؟ عوارض احتمالی کدامند؟

مخفف‌ها

AS	اسپوندیلیت انکیلوزان
CoX	سیکلواکسیژناز
DMARD	داروهای ضد روماتوئید تعدیل‌کننده بیماری
IL	اینترلوکین
JIA	آرتریت ناشناخته جوانان
NSAIDs	داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی
OA	استئوآرتریت
PA	آرتریت پسوریاتیک
PJIA	آرتریت ایدیوپاتیک (ناشناخته) چندمفصلی جوانان
RA	آرتریت روماتوئید
SJIA	آرتریت ایدیوپاتیک (ناشناخته) سیستمیک جوانان
SLE	لوپوس اریتماتیک سیستمیک
TNF	فاکتور نکروزدهنده

پاسخ ایمنی

پاسخ ایمنی هنگامی اتفاق می‌افتد که سلول‌های کارآمد ایمونولوژیک در پاسخ به ارگانیسم‌های خارجی یا مواد آنتی‌ژن آزاد شده در پاسخ‌های التهابی حاد یا مزمن، فعال شوند. بدون برطرف‌شدن عامل آسیب‌رسان، منجر به التهاب مزمن شود، که این نتیجه‌ای مضر برای میزبان خواهد بود (فصل ۵۵ را ببینید). التهاب مزمن در ترشح چندین سایتوکاین و کموکاین به علاوه سلول‌های واکنش‌دهنده ایمنی بسیار پیچیده دخالت دارد. محدوده تمام بیماری‌های اتوایمیون (RA، واسکولیت، SLE) و شرایط التهابی (برای مثال نقرس) از نابهنجاری‌های ناشی از این آبشار منشأ می‌گیرند.

آسیب سلولی مرتبط با التهاب، بر غشأ سلولی اثر گذاشته و موجب آزادسازی آنزیم‌های لیزوزومی می‌گردد؛ سپس آراشیدونیک اسید از ترکیبات پیش‌ساز آزاد می‌شود و باعث ساخت ایکوزانوئیدهای مختلف می‌گردد (فصل ۱۸ را ببینید). مسیر لیپواکسیژناز متابولیسم آراشیدونات، لکوترین‌ها را به وجود می‌آورد که اثر کموتاکتیک قوی روی ائوزینوفیل‌ها و ماکروفاژها داشته و موجب انقباض برونش و تغییراتی در نفوذپذیری عروق می‌گردد. در طول تحریک غشای نوتروفیل‌ها، موجب تولید رادیکال‌های آزاد مشتق شده از اکسیژن می‌شود. که با احیای اکسیژن مولکولی، می‌تواند تولید سایر مولکول‌های فعال مثل پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل را تحریک نماید. تداخل این دارو با آراشیدونیک اسید موجب تولید مواد کموتاکتیک و در نتیجه، طولانی‌شدن فرآیند التهاب می‌گردد.

راهکارهای درمانی

درمان بیماران دچار التهاب شامل دو هدف اساسی است. نخست، رهایی از علایم و تثبیت عملکرد که معمولاً مهم‌ترین شکایت بیمار است؛ دوم، کندکردن یا توقف فرآیند آسیب‌رسانی به بافت. در آرتریت روماتوئید، پاسخ به درمان را می‌توان با معیارهای مختلفی از جمله مقیاس فعالیت بیماری (DAS)[1]، شاخص فعالیت بالینی بیماری (CDAI)[2] و شاخص پاسخ کالج روماتولوژی آمریکا (پاسخ ACR)[3] اندازه‌گیری کرد. دو شاخص اول متغیر بوده، هم تغییرات و هم حالت را بررسی می‌کنند. در حالیکه شاخص سوم تنها میزان تغییرات را اندازه‌گیری می‌کند. این پارامترها کشیدگی مفاصل، تورم آنها، پاسخ بیماران و اطلاعات آزمایشگاهی را نشان می‌دهد.

کاهش التهاب با **داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی**[4] **(NSAIDs)** اغلب موجب رهایی از درد در مدت زمان مشخصی می‌گردد. علاوه بر این بیشتر ضددردهای غیر اپیوئیدی (آسپیرین و غیره) نیز اثرات ضدالتهابی دارند و برای درمان التهاب‌های حاد و مزمن مفید هستند.

گلوکوکورتیکوئیدها نیز اثرات ضدالتهابی قوی دارند و هنگامی که برای اولین بار معرفی شدند، به نظر می‌رسید داروی ایده‌آل در درمان آرتریت التهابی باشند. اگرچه اطلاعاتی وجود دارد که کورتیکواستروئیدها با دوز کم، ویژگی‌های برطرف‌کننده بیماری را دارند، اما با توجه به عوارض ناشی از آن و با توجه به امکان استفاده، از سایر داروها مصرف آنها محدود شده است. گلوکوکورتیکوئیدها را می‌توان در طولانی مدت برای درمان آرتریت مصرف نمود.

گروه مهم دیگری از داروهای اختصاصی، **داروهای ضد روماتیسمی برطرف‌کننده بیماری**[5] **(DMARDs)** و بیولوژیک (زیرمجموعه‌ای از DMARDs) نام دارند. این داروها التهابات را کاهش داده، بیشتر علایم را بهبود می‌دهند و صدمات استخوانی ناشی از آرتریت روماتوئید را کند می‌کنند. این داروها با مکانیسم ضدالتهابی اساسی‌تری نسبت به گلوکوکورتیکوئیدها NSAIDها، عمل می‌کنند. همچنین این داروها ممکن است نسبت به داروهای جایگزین‌شان، عوارض بیشتری داشته باشند.

■ داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی

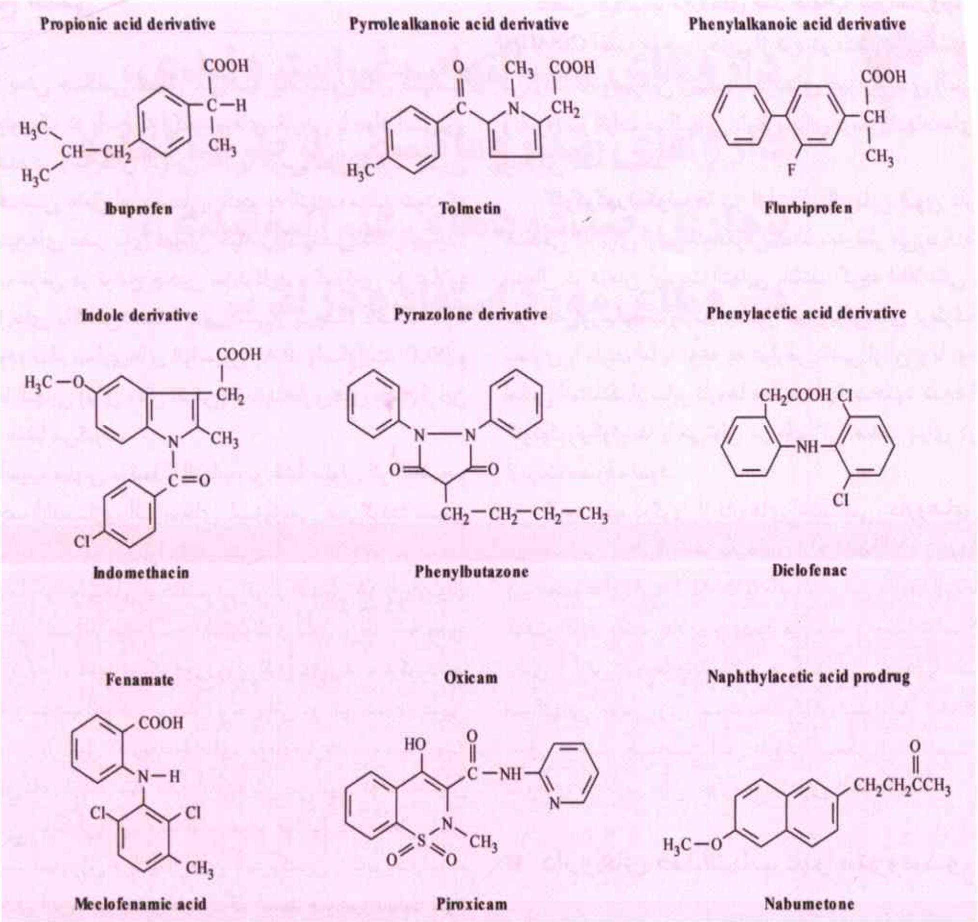
سالیسیلات‌ها و سایر عوامل مورد مصرف در درمان بیماری روماتیسم در توقف نشانه‌ها و علائم التهاب همکاری دارند. این داروها اثرات ضد تب و ضددرد نیز از خود نشان می‌دهند اما ویژگی‌های ضدالتهابی، دردهای مرتبط با التهاب را کنترل کنند.

از آنجایی که آسپیرین، نخستین NSAID بوده است، عوارض جانبی متعددی دارد، سایر NSAIDها طی تلاش جهت بهبود اثرات و کاهش عوارض آسپیرین به وجود آمده‌اند.

شیمی و فارماکوکینتیک

NSAIDها در چند دسته طبقه‌بندی می‌شوند که در شکل ۱-۳۶ نشان داده شده‌اند. این گوناگونی در ساختار شیمیایی آنها موجب

1- Disease Activity Scale (DAS)
2- Clinical disease activity index (CDAI)
3- American college of Rheumatology
4- Nonsteroid anti-inflammatory drugs
5- Disease-modifying antirheumatic drugs



شکل ۱-۳۶. ساختمان شیمیایی بعضی NSAIDها.

طیف وسیعی از خصوصیات فارماکوکینتیکی می‌شود (جدول ۱-۳۶). گرچه تفاوت‌های زیادی در کینتیک NSAIDها وجود دارد، اما آنها دارای برخی ویژگی‌های مشترک هستند. تمام آنها به جز نابومتون[1]، اسیدهای آلی ضعیفی هستند. نابومتون یک پیش‌ساز کتونی است که به یک داروی فعال اسیدی متابولیزه می‌شود.

اغلب این داروها به خوبی جذب می‌شوند و غذا در فراهمی زیستی آنها تغییری ایجاد نمی‌کند. بیشتر NSAIDها به میزان زیادی متابولیزه می‌شوند که برخی از آنها با مکانیسم‌های فاز I و سپس فاز II و بقیه طی گلوکورونیداسیون (فاز II) به تنهایی انجام می‌شود. متابولیسم NSAID، در مقادیر زیاد توسط خانواده‌های CYP3A یا CYP2C آنزیم‌های P450 کبدی صورت می‌گیرد (فصل ۴ را ببینید)، در حالی که دفع کلیوی مهم‌ترین راه حذف نهایی است. نزدیک به تمامی آنها ترشح صفراوی و سپس بازجذب (چرخه انتروهپاتیک) می‌شوند. در واقع، شدت تحریک گوارشی آنها به این چرخه انتروهپاتیک مرتبط است. بیشتر NSAIDها به میزان بالایی (۹۸٪~) به پروتئین‌ها (بیشتر به آلبومین) متصل می‌شوند. بیشتر NSAIDها (مثل ایبوپروفن و کتوپروفن) ترکیب راسمیک هستند، در حالی‌که ناپروکسن به صورت یک انانتیومر منفرد و تعدادی دیگر از NSAIDها بدون مرکز کایرال (مثل دیکلوفناک) هستند.

1- Nabumetone

جدول ۱-۳۶ خواص آسپیرین و برخی داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی دیگر

دارو	نیمه‌عمر (ساعت)	دفع ادراری داروی دست‌نخورده	دوزاژ ضد التهابی توصیه شده
آسپرین	۰/۲۵	<٪۲	۱۵۰۰-۱۲۰۰ میلی‌گرم سه بار روزانه
سالیسیلات[۱]	۱۹-۲	٪۳۰-۲	به زیرنویس جدول مراجعه شود[۲]
سلکسیب	۱۱	٪۲۷[۳]	۲۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم دو بار روزانه
دیکلوفناک	۱/۱	<٪۱	۷۵-۵۰ میلی‌گرم چهار بار روزانه
دیفلونیسال	۱۳	٪۹-۳	۵۰۰ میلی‌گرم دو بار روزانه
اتودولاک	۶/۵	<٪۱	۳۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم چهار بار روزانه
فنوپروفن	۲/۵	٪۳۰	۶۰۰ میلی‌گرم چهار بار روزانه
فلوبیپروفن	۳/۸	<٪۱	۳۰۰ میلی‌گرم سه بار روزانه
ایبوپروفن	۲	<٪۱	۶۰۰ میلی‌گرم چهار بار روزانه
ایندومتاسین	۵-۴	٪۱۶	۷۰-۵۰ میلی‌گرم سه بار روزانه
کتوپروفن	۱/۸	<٪۱	۷۰ میلی‌گرم سه بار روزانه
ملوکسیکام	۲۰	٪۱	۱۵-۷/۵ میلی‌گرم چهار بار روزانه
نابومتون[۴]	۲۶	٪۱	۲۰۰۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم چهار بار روزانه[۵]
ناپروکسن	۱۴	<٪۱	۳۷۵ میلی‌گرم، ۲ بار روزانه
اکساپروزین	۵۸	<٪۱-۴	۱۸۰۰-۱۲۰۰ میلی‌گرم چهار بار روزانه[۵]
پیروکسیکام	۵۷	٪۱۰-۴	۲۰ میلی‌گرم چهار بار روزانه[۶]
سولینداک	۸	٪۷	۲۰۰ میلی‌گرم چهار بار روزانه
تولمتین	۱	٪۷	۴۰۰ میلی‌گرم چهار بار روزانه

۱. متابولیت عمده ضد التهابی آسپیرین
۲. سالیسیلات اغلب به فرم آسپیرین تجویز می‌شود.
۳. دفع ادراری در پایان به صورت متابولیت‌ها.
۴. نابومتون پیش‌دارو است. نیمه عمر و دفع ادراری مربوط به متابولیت فعال است.
۵. تجویز تک‌دوز کافی است، چرا که نیمه عمر طولانی دارد.

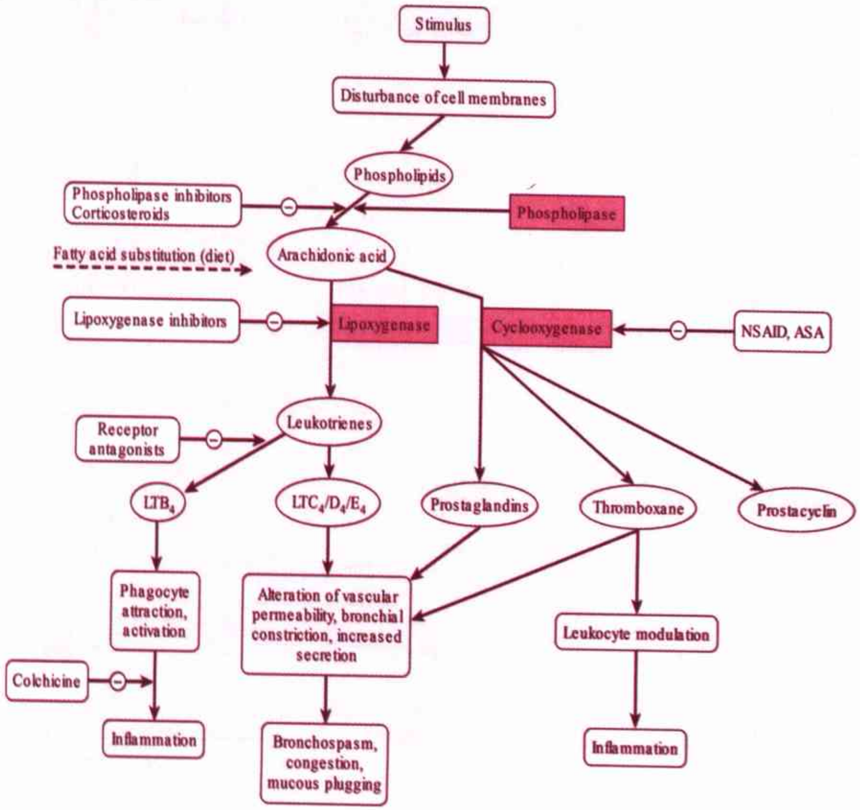
تمام NSAIDها پس از تجویز مکرر، در مایع مفصلی یافت می‌شوند. داروهایی که نیمه‌عمر کوتاه دارند نسبت به داروهای با نیمه‌عمر طولانی‌تر بیش از مدت مورد انتظار در مفاصل باقی می‌مانند، در حالی که داروهای با نیمه‌عمر طولانی‌تر، با سرعتی متناسب با نیمه‌عمرشان در مایع مفصلی ناپدید می‌شوند.

فارماکودینامیک

فعالیت ضد التهابی NSAIDها، بیشتر با مهار بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها صورت می‌گیرد (شکل ۲-۳۶). NSAIDهای گوناگون، ممکن است دارای مکانیسم عمل‌های اضافی از جمله مهار کموتاکسی، کاهش تولید گیرنده‌های اینترلوکین -۱، کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و سوپراکسید و مداخله در وقایع درون سلولی با واسطه کلسیم باشند. آسپیرین به‌طور برگشت‌ناپذیر، سیکلواکسیژناز پلاکت‌ها را استیله و مهار می‌کند. در حالی که بیشتر NSAIDهای غیرانتخابی برای COX، مهارکننده‌های برگشت‌پذیر هستند.

انتخابی‌بودن برای COX-1 در مقابل COX-2 در NSAIDهای قدیمی‌تر یافت شده که متغیر و ناکامل است. اما بسیاری از مهارکننده‌های انتخابی COX-2، ساخته شده‌اند. مهارکننده‌های انتخابی COX-2 در دوزهای معمولی بر عملکرد پلاکت‌ها اثری ندارند. در آزمایش‌های انجام شده بر خون انسان، آسپیرین، ایبوپروفن، ایندومتاسین[۱]، پیروکسیکام[۲] و سولینداک[۳] در مهار COX-1 بیشتر اثر دارند. اثر داروهای اختصاصی COX-2 با NSAIDهای قدیمی‌تر برابر بوده و برای دستگاه

1- Indomethacin 2- Piroxicam
3- Sulindac



شکل ۲-۳۶. واسطه‌های پروستانوئید مشتق از اسید آراشیدونیک و جایگاه‌های عمل دارو. ASA= استیل سالیسیلیک اسید (آسپیرین)؛ LT= لکوترین، NSAID= داروی ضد التهاب غیراستروئیدی.

گوارش بی‌خطرترند. به عبارت دیگر مهارکننده‌های انتخابی COX-2 ممکن است موجب ادم و افزایش فشارخون شوند. از آگوست ۲۰۱۱، سلکوکسیب ـ ملوکسیکام کمتر انتخابی، تنها مهارکننده‌های COX-2 هستند که در ایالات متحده به فروش می‌رسد. سلکوکسیب به دلیل خطرات قلبی عروقی در فهرست نظارت ویژه FDA قرار دارد. پیشنهاد شده است که روی برچسب NSAIDها خطرات قلبی عروقی ذکر شود.

NSAIDها حساسیت عروق نسبت به برادی‌کینین و هیستامین را کاهش می‌دهند که این امر بر تولید لنفوکین از لنفوسیت‌های T اثر می‌گذارد و گشادی عروق ناشی از التهاب را معکوس می‌سازد. تمام NSAIDهای جدیدتر با درجات مختلف، ضددرد و ضدتب هستند و تمام آنها (به جز داروهای انتخابی COX-2 و سالیسیلات‌های غیراستیله) تجمع پلاکتی را مهار می‌کنند. NSAIDها، محرک معده هستند و می‌توانند منجر به زخم‌های گوارشی و خونریزی شوند. اگرچه داروهای جدیدتر نسبت به آسپیرین تحریکات گوارشی کمتری ایجاد می‌کنند، طبق گزارش‌های تجربی سمیت کلیوی در تمام این داروها ایجاد می‌شود و عوارض کبدی نیز در برخی NSAIDها ممکن است اتفاق بیفتد. سمیت کلیوی به علت تداخل با پروستاگلندین‌ها که در تعدیل جریان خون کلیوی نقش دارند، روی می‌دهند. مسمومیت کبدی نیز می‌تواند با هریک از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی رخ دهد.

اگرچه این داروها به‌طور مؤثری التهاب را مهار می‌کنند، اما برخلاف داروهایی مثل متوترکسات و سایر DMARDها

شواهدی وجود ندارد که این داروها روند اختلال آرتریتی را تغییر دهند.

به نظر می‌رسد مصرف طولانی برخی از NSAIDها (مثل آسپیرین)، شیوع سرطان کولون را کاهش دهد. مطالعات وسیع اپیدمیولوژی کاهش ۵۰ درصدی در این نوع سرطان را با مصرف طولانی مدت بیش از ۵ سال این داروها نشان داده‌اند. مکانیسم این اثر نامشخص است.

هر چند تمام این داروها توسط FDA برای تمام مراحل بیماری‌های روماتیک تأیید نشده‌اند، بیشتر آنها شاید در آرتریت روماتوئید، در اسپوندیلوآرتریت سرونگاتیو (مثلاً آرتریت پسوریازیسی و آرتریت همراه با بیماری‌های التهابی روده)، استئوآرتریت، سندرم‌های عضلانی اسکلتی لوکالیزه (مثلاً کشیدگی‌ها یا پیچ‌خوردگی‌ها، کمردرد) و نقرس (غیر از تولمتین که در نقرس به نظر بی‌تأثیر است) مؤثر باشند. عوارض جانبی عموماً برای همه NSAIDs کاملاً مشابه می‌باشند:

۱. **دستگاه عصبی مرکزی:** سردردها، وزوز گوش، سرگیجه
۲. **قلبی عروقی:** فشارخون بالا ناشی از احتباس مایع، ادم و به‌صورت نادر انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلب
۳. **گوارشی:** دل درد، دیس‌پلازی، تهوع، استفراغ و به صورت نادر زخم یا خونریزی
۴. **خونی:** ترومبوسیتوپنی نادر، نوتروپنی یا حتی آنمی آپلاستیک
۵. **کبدی:** آزمون‌های عملکرد کبدی غیرطبیعی و به ندرت نارسایی کبد
۶. **ریوی:** آسم
۷. **پوست:** انواع بثورات، خارش.
۸. **کلیوی:** بی‌کفایتی کلیه، نارسایی کلیه، هیپرکالمی و پروتئینوری

آسپیرین

استفاده طولانی از آسپیرین[1] و دسترسی بدون نسخه به آن فریبندگی‌اش را در مقایسه با داروهای جدیدتر NSAID آشکار می‌سازد. آسپیرین، اکنون به ندرت به عنوان داروی ضد التهاب به کار می‌رود و تنها به دلیل اثرات ضد پلاکتی‌اش مورد توجه قرار می‌گیرد (یعنی دوزهای ۸۱ تا ۳۲۵ میلی‌گرم در روز).

۱. **فارماکوکینتیک.** سالیسیلیک اسید، اسید آلی ساده‌ای با pK_a برابر با ۳ است. آسپیرین (استیل سالیسیلیک اسید؛ ASA)، pK_a برابر با ۳/۵ دارد (رجوع به جدول ۳-۱). آسپیرین بعد از جذب، بر اثر استرازهای بافت‌ها و خون هیدرولیز (با نیمه عمر سرمی ۱۵ دقیقه) و تبدیل به استیک اسید و سالیسیلات می‌شود (شکل ۳-۳۶). سالیسیلات به‌طور غیرخطی به آلبومین متصل می‌شود. قلیایی‌کردن ادرار سرعت دفع سالیسیلات آزاد و کونژوگه‌های محلول در آب آن را بالا می‌برد.

۲. **مکانیسم عمل.** آسپیرین به صورتی غیرقابل برگشت سیکلواکسیژناز پلاکتی را مهار می‌کند، لذا ویژگی ضد پلاکتی آسپیرین تا ۸ تا ۱۰ روز (زمان زنده‌ماندن پلاکت‌ها) به طول می‌انجامد. در دیگر بافت‌ها سنتز سیکلواکسیژناز جدید، جایگزین آنزیم غیرفعال شده می‌شوند، بنابراین دوزهای معمول طول اثری معادل ۱۲-۶ ساعت خواهند داشت.

۳. **کاربردهای بالینی.** آسپیرین شیوع حملات گذرای ایسکمیک، آنژین ناپایدار، ترومبوز شریان کرونری همراه با انفارکتوس میوکارد، و ترومبوز بعد از پیوند شریان کرونری (CABG)[2] را کاهش می‌دهد (فصل ۳۴ را ببینید).

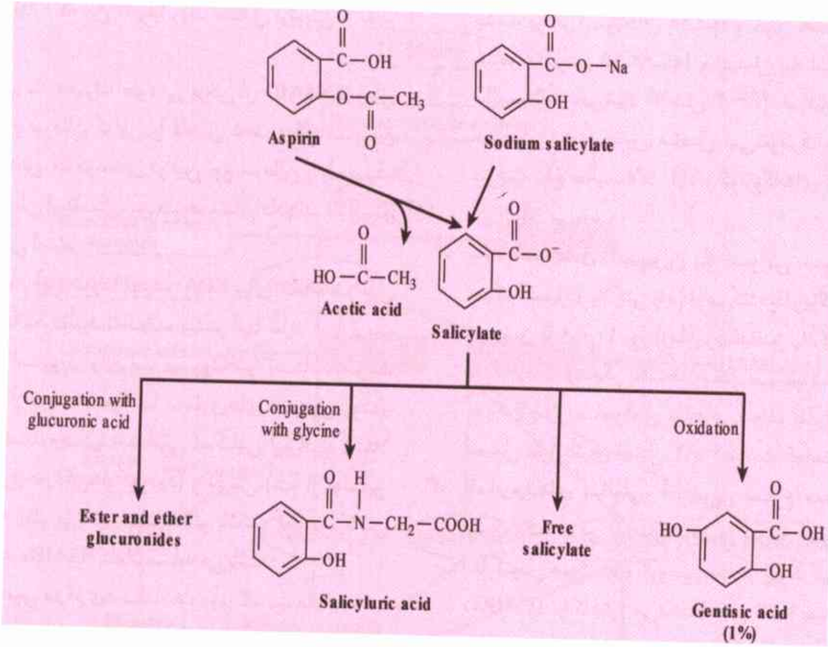
۴. مطالعات اپیدمیولوژی مصرف طولانی مدت آسپیرین با دوز کم را برای کاهش شیوع سرطان کولون پیشنهاد می‌کنند که احتمالاً با اثرات مهارکنندگی COX، در ارتباط است.

۵. **عوارض جانبی.** علاوه بر عوارض جانبی مشترکی که در بالا ذکر شد، عوارض جانبی اصلی آسپیرین در دوزهای آنتی‌ترومبوتیک، ناراحتی گوارشی (عدم تحمل) و زخم‌های معده و دوازدهه می‌باشد. مسمومیت کبدی، آسم، راش، خونریزی گوارشی و مسمومیت کلیوی در دوزهای آنتی‌ترومبوتیک، احتمال رخدادشان نادر می‌باشد.

۶. اثر ضد پلاکتی آسپیرین مصرف آن را در بیماران هموفیلی ممنوع می‌کند. اگرچه در گذشته آسپیرین در طی بارداری پیشنهاد نمی‌شد، در حال حاضر در درمان پره‌اکلامپسی - اکلامپسی ارزشمند است.

سالیسیلات‌های غیراستیله. این داروها شامل منیزیم کولین سالیسیلات[3]، سدیم سالیسیلات[4] و سالیسیل سالیسیلات[5] است. تمام سالیسیلات‌های غیراستیله داروهای ضدالتهاب مؤثری هستند، اگرچه ممکن است اثر ضددردی کمتری نسبت به آسپیرین داشته باشند. از آنجایی که این داروها نسبت به آسپیرین اثر کمتری به عنوان مهارکننده COX دارند و مانع از تجمع پلاکت‌ها نمی‌شوند،

1- Aspirin
2- Coronary artery bypass grafting
3- choline salicylate
4- Sodium dalicylate
5- Salicyl salicylate



شکل ۳-۳۶. ساختمان و متابولیسم سالیسیلات‌ها.

درصورتی که مهار COX مد نظر نباشد، این داروها مثل آسمی‌ها، بیماران مستعد خونریزی و حتی آنهایی که اختلال عملکرد کلیوی دارند (تحت نظارت دقیق) برتری دارند.

سالیسیلات‌های غیراستیله با دوز حداکثر ۴-۳ گرم سالیسیلات در روز تجویز می‌شوند و کنترل آنها با اندازه‌گیری سالیسیلات سرم امکان‌پذیر است.

مهارکننده‌های انتخابی COX-2

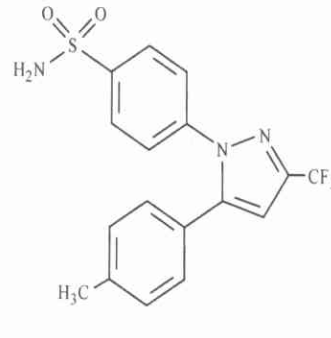
مهارکننده‌های انتخابی COX-2 یا کوکسیب‌ها، در پی تلاش جهت مهار سنتز پروستاگلندین‌ها توسط ایزوزیم COX-2 در محل التهاب، بدون اثر بر فعالیت ایزوزیم COX-1 (به عنوان "محافظت‌کننده" موجود در لوله گوارش، کلیه و پلاکت‌ها) ساخته شدند. به همین ترتیب نشان داده شده است که مهارکننده‌های COX-2 با دوز معمول بر تجمع پلاکتی که به واسطه ترمبوکسان تولید شده با کمک ایزوزیم COX-1 انجام می‌شود بی‌تأثیرند. برعکس، آنها سنتز پروستاسایکلین با واسطه سیکلواکسیژناز ۲ را در اندوتلیوم عروق مهار می‌کنند. در نتیجه، مهارکننده‌های COX-2 اثرات حفاظت‌کننده قلبی سایر مهارکننده‌های غیرانتخابی را ندارند و برای حفظ این اثر باید با دوز کم آسپیرین همراه شوند. متأسفانه، چون مهارکننده‌های COX-2 از نظر ساختاری در کلیه فعال می‌شود، دوزهای پیشنهادی سبب سمیت کلیوی مشابه با NSAIDهای دیگر می‌گردد. اطلاعات بالینی شیوع بالاتر وقایع ترومبوز قلبی عروقی ناشی از مهارکننده‌های COX-2، همچون روفه‌کوکسیب[1] و والدکوکسیب[2] را نشان می‌دهند و بنابراین از بازار دارویی حذف شده‌اند.

سلکوکسیب

سلکوکسیب مهارکننده انتخابی COX-2 و ۲۰-۱۰ برابر انتخابی‌تر از COX-1 است. فارماکوکینتیک و دوز پیشنهادی آن در جدول ۱-۳۶ آمده است.

سلکوکسیب کمتر از سایر NSAIDها با زخم‌های گوارشی همراه است. احتمالاً به علت این که یک سولفونامید است، ممکن است سبب بثورات جلدی شود. این دارو در دوزهای معمولی بر تجمع پلاکتی اثری ندارد و گهگاه با وارفارین (به علت این که با CYP2C9 متابولیزه می‌شود) تداخل ایجاد می‌نماید. عوارض جانبی مسمومیت‌های شایعی هستند که در بالا ذکر شد.

1- Rofecoxib
2- Valdecoxib



Celecoxib

ملوکسیکام[1]

ملوکسیکام یک انول کربوکسامید مرتبط با پیروکسیکام است که در دوزهای درمانی پایین‌تر از ۷/۵mg/d، ترجیحاً COX-2 را نسبت به COX-1 مهار می‌کنند. این دارو به اندازهٔ سلکوکسیب انتخابی نیست و بنابراین به جای این که بگوییم "به شدت" انتخابی می‌گوییم "ترجیحاً[2]" انتخابی. مشکلات گوارشی آن کمتر از پیروکسیکام، دیکلوفناک و ناپروکسن است. هرچند ملوکسیکام، سنتز ترومبوکسان A_2 را مهار می‌کند، اما حتی دوزهای بیش از دوزدرمانی نیز عملکرد پلاکتی را کاهش نمی‌دهد (عوارض معمول NSAIDها را در قسمت فارماکودینامیک ببینید).

مهارکننده‌های غیرانتخابی COX

دیکلوفناک

دیکلوفناک مشتق فنیل استیک اسید و مهارکننده COX نسبتاً غیرانتخابی است. ویژگی‌های فارماکوکینتیک و دوز آن در ستون چهارم جدول ۱-۳۶ آمده است.

زخم‌های گوارشی در مقایسه با برخی دیگر از NSAIDها کمتر اتفاق می‌افتد. فرآورده ترکیبی از دیکلوفناک و میزوپروستول زخم‌های لوله گوارش فوقانی را کاهش می‌دهد اما موجب اسهال می‌گردد. ترکیب دیگری از دیکلوفناک و امپرازول نیز با توجه به مهار خونریزی عودکننده مؤثر است، اما عوارض کلیوی آن در بیماران پرخطر شایع است. به نظر می‌رسد دیکلوفناک ۱۵۰mg/d، به جریان خون کلیوی و سرعت فیلتراسیون گلومرولی آسیب برساند. بالارفتن آمینوترانسفرازهای سرمی در مقایسه با سایر NSAIDها بیشتر اتفاق می‌افتد.

فرآورده ۰/۱٪ آن جهت جلوگیری از التهاب چشمی بعد از عمل به کار می‌رود و می‌تواند بعد از جایگذاری داخل چشمی عدسی و جراحی انحراف چشم، مصرف شود. ژل موضعی ۳٪ دیکلوفناک جهت کراتوزهای ناشی از آفتاب، مؤثر است. دیکلوفناک در شیاف‌های مقعدی به عنوان ضددرد و در ناخوشی‌های بعد از عمل جراحی پیشنهاد می‌شود. در اروپا، دیکلوفناک به صورت دهانشویه خوراکی و همچنین جهت تجویز داخل عضلانی در دسترس است.

دیفلونیزال[3]

اگرچه دیفلونیزال مشتق سالسیلیک اسید است، اما به سالیسیلیک اسید یا سالسیلات متابولیزه نمی‌شود. این دارو در پی جذب و تبدیل به متابولیت گلوکورونیده و متعاقب آن شکستن گلوکورونید و آزادسازی مجدد مشتق فعال، وارد چرخه انتروهپاتیک می‌شود. متابولیسم آن ظرفیت محدودی دارد و نیمه عمر سرمی آن تا حدی مشابه سالیسیلات‌هاست (جدول ۱-۳۶). در آرتریت روماتوئید دوز ۱۰۰۰-۵۰۰mg در روز منقسم در دو دوز پیشنهاد می‌شود. این دارو برای دردهای سرطانی با متاستازهای استخوانی و کنترل درد در جراحی‌های دندان نیز مؤثر است. پماد دهانی ۲٪ آن به عنوان ضددرد در ضایعات دردناک دهانی کاربرد دارد.

از آنجایی که کلیرانس آن همچون متابولیسم کبدی به عملکرد کلیوی نیز وابسته است، دوز دیفلونیزال در بیماران با صدمات کلیوی باید محدود شود.

اتودولاک[4]

اتودولاک، یک مشتق اسید استیک راسمیک با نیمه عمر متوسط است (جدول ۱-۳۶). دوز توصیه شده در OA و RA به میزان ۳۰۰mg و دوبار یا سه بار در روز تا ۵۰۰mg دو بار در روز در ابتدا که با ۶۰۰mg در روز ادامه می‌یابد.

فلوربی‌پروفن[5]

فلوربی‌پروفن، مشتق پروپیونیک اسید با مکانیسم عمل احتمالاً پیچیده‌تری نسبتِ به سایر NSAIDها است. انانتیومر (-)(S) آن، COX را به صورت غیرانتخابی مهار می‌کند، اما در بافت موش صحرایی نشان داده شده است، که سنتز فاکتور نکروزدهنده تومور ـ آلفا (TNF-α) و نیتریک اکسید را تحت تأثیر قرار می‌دهد. متابولیسم کبدی آن گسترده است. انانتیومرهای (+)(R) و (-)(S) متفاوت از هم متابولیزه می‌شوند و تحت تبدیل کایرالی قرار

1- Meloxicam
2- Preferentially
3- Diflunisal
4- Etodolac
5- Flubiprofen

نمی‌گیرند. این دارو چرخه انتروهپاتیک دارد.

فلوربی‌پروفن در فرمولاسیون موضعی چشمی جهت مهار میوز حین جراحی در دسترس است. تزریق داخل وریدی آن اثر ضددردی در جراحی‌های گوش، گردن و بینی دارد و لوزنژ[1] (فرآورده مکیدنی) آن در گلودرد مؤثر است.

اگرچه اثرات جانبی آن مشابه سایر NSAIDهاست، به ندرت با مصرف آن سفتی چرخ دنده‌ای[2]، بی‌تعادلی (آتاکسی)، لَرزش و میوکلونوس گزارش شده است.

ایبوپروفن[3]

ایبوپروفن، یک مشتق ساده از فنیل پروپیونیک اسید است (شکل ۱-۳۶). در دوزهای حدود ۲۴۰۰mg/d، ایبوپروفن، معادل ۴g آسپیرین اثر ضدالتهابی دارد. ویژگی‌های فارماکوکینتیکی آن در جدول ۱-۳۶ آمده است.

ایبوپروفن خوراکی، اغلب در دوزهای پایین‌تر (‎< ۲۴۰۰mg/d) اثر ضددردی دارد اما فاقد اثر ضدالتهابی است. این دارو به‌طور غیر نسخه‌ای با نام‌های تجاری گوناگون در دوزهای کم قابل دسترسی است.

ایبوپروفن در بستن مجرای باز شریانی در نوزادان نارس تأثیر دارد و بی‌خطربودن آن مشابه با ایندومتاسین است. ایبوپروفن خوراکی به اندازه تجویز وریدی مؤثر است. به نظر می‌رسد که فرآورده کرم موضعی آن در پوست و عضله جذب شود که فرمولاسیون (-) (S) آن نیز آزمایش شده است. کرم ایبوپروفن در درمان استئوآرتریت اولیه زانو نسبت به دارونما، مؤثرتر بوده است. فرآورده ژل مایع ۴۰۰ میلی‌گرمی آن، با اثربخشی سریع در دردهای بعد از جراحی دندان مؤثر است.

در مقایسه با ایندومتاسین، ایبوپروفن به میزان کمتری برون‌ده ادرار را کاهش می‌دهد و کمتر از ایندومتاسین سبب احتباس مایعات، می‌گردد. این دارو در افرادی که پولیپ بینی، آنژیوادم و واکنش‌های انقباضی برونشی نسبت به آسپیرین دارند، منع مصرف دارد. منتژیت غیر عفونی (به ویژه در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز عمومی (SLE)) و احتباس مایع گزارش شده است. تداخل با ضدانعقادها شایع نیست. تجویز همزمان ایبوپروفن و آسپرین، مهار برگشت‌ناپذیر پلاکتی با آسپیرین را آنتاگونیزه می‌کند. بنابراین در بیمارانی که در معرض خطر قلبی عروقی قرار دارند، درمان با ایبوپروفن، اثرات محافظت‌کنندگی قلبی عروقی آسپیرین را محدود می‌سازد. اضافه بر این، استفاده از ایبوپروفن به همراه آسپیرین ممکن است اثر ضد التهابی کلی را کاهش دهد. عوارض جانبی در قسمت فارماکودینامیک ذکر شده است. اثرات نادری بر خون از جمله آگرانولوسیتوز و کم‌خونی آپلاستیک دارد.

ایندومتاسین[4]

ایندومتاسین، در سال ۱۹۶۳ معرفی شد و مشتق ایندول است (شکل ۱-۳۶). این دارو مهارکننده قوی COX است و فسفولیپاز A و C را نیز مهار می‌کند، همچنین مهاجرت نوتروفیل‌ها را کاهش داده و تولید سلول‌های T و B را نیز کم می‌کند.

به هر حال این دارو در کاربرد و عوارض، با سایر NSAIDها تفاوت دارد. ایندومتاسین در تسریع انسداد مجرای شریانی باز (PDA) به کار گرفته می‌شود. ایندومتاسین در موارد گوناگونی چون سندرم Sweet، آرتریت روماتوئید جوانان، پلورزی، سندرم نفروتیک، دیابت بی‌مزه، واسکولیت کهیری، درد بعد از اپی‌زیوتومی و پیشگیری از استخوان‌سازی هتروتروفیک در آرتروپلاستی به کار می‌رود.

فرآورده‌های چشمی آن در التهابات قرنیه و کاهش درد بعد از ضربه به قرنیه مؤثری باشد. التهاب لثه بعد از تجویز خوراکی ایندومتاسین کاهش می‌یابد. تزریق اپی‌دورال آن مشابه متیل پردنیزولون باعث کاهش درد سندرم بعد از لامینوکتومی (بریدن بخش خلفی قوس مهره‌ای) می‌گردد.

در دوزهای معمول، عوارض ایندومتاسین همان عوارض معمول NSAIDهاست که قبلاً فهرست شده‌اند. عوارض گوارشی آن پانکراتیت است. سردرد در ۲۵-۱۵ درصد از بیماران گزارش شده است و ممکن است با خواب‌آلودگی، گیجی و افسردگی همراه باشد. گاه، سایکوز همراه با توهم گزارش شده است. نکروز پاپیلاری کلیوی نیز گزارش شده است. تعدادی از تداخلات دارویی شرح داده شده است (فصل ۶۶ را ببینید).

کتوپروفن[5]

کتوپروفن، مشتق پروپیونیک اسیدی است که هم COX (غیرانتخابی) و هم لیپواکسیژناز را مهار می‌کند. ویژگی‌های فارماکوکینتیکی آن در جدول ۱-۳۶ آمده است. تجویز همزمان پروبنسید، سطوح کتوپروفن را بالا برده و نیمه عمر پلاسمایی آن را طولانی می‌کند.

تأثیر کتوپروفن در دوز ۳۰۰mg/d-۱۰۰ با سایر NSAIDها برابری می‌کند. عوارض جانبی مهم در نتیجه اثر بر لوله گوارش و

1- Lozenge
2- Cogwheel rigidity
3- Ibuprofen
4- Indomethacin
5- Ketoprofen

سیستم اعصاب رخ می‌دهند (عوارض معمول NSAIDها را ببینید).

نابومتون[1]

نابومتون، تنها NSAID غیر اسیدی است که امروزه استفاده می‌شود. این دارو در بدن به مشتق فعال اسید استیک تبدیل می‌شود. نابومتون به عنوان پیش داروی کتونی داده می‌شود که از نظر ساختمانی شبیه ناپروکسن است (شکل ۱-۳۶). نیمه عمر آن بیش از ۲۴ ساعت است (جدول ۱-۳۶) و این اجازه را می‌دهد که یک بار در روز مصرف شود. به نظر نمی‌رسد که این دارو چرخه انتروهپاتیک داشته باشد. اختلال کلیوی موجب دو برابرشدن نیمه عمر آن و افزایش ۳۰ درصدی سطح زیر منحنی آن می‌شود.

ویژگی‌های آن بسیار شبیه NSAIDهای دیگر است. متاسفانه اغلب، دوزهای بالاتری (مثل ۱۵۰۰-۲۰۰۰mg/d) از آن نیاز است و این دارو NSAID گران‌قیمتی محسوب می‌شود. همچون ناپروکسن، نابومتون هم موجب پورفیری کاذب و حساسیت به نور در برخی بیماران می‌شود.

ناپروکسن[2]

ناپروکسن، مشتق نفتیل پروپیونیک اسید است و تنها NSAIDای است که به عنوان انانتیومر منفرد در بازار موجود است. بخش آزاد ناپروکسن در خانم‌ها بیشتر از آقایان است، گرچه اتصال به آلبومین در هر دو جنس بسیار بالاست (جدول ۱-۳۶). ناپروکسن در مصارف معمول روماتولوژی کاربرد دارد و فرمولاسیون آهسته رهش و سوسپانسیون خوراکی آن بدون نسخه در دسترس می‌باشد. فرآورده موضعی و محلول چشمی آن نیز موجود است.

شیوع خونریزی گوارشی در مصارف بدون نسخه‌ای (OTC) کمتر است اما همچنان میزان این عوارض دو برابر ایبوپروفن بدون نسخه است (احتمالاً به دلیل دوز بالاتر مصرف). موارد نادری از پنومونی آلرژیک، واسکولیت لکوسیتوکلاستیک و پورفیری کاذب نیز همراه سایر اثرات جانبی شبیه NSAIDها دیده شده است.

اکساپروزین[3]

اکساپروزین، NSAID دیگری مشتق از پروپیونیک اسید است. چنانچه در جدول ۱-۳۶، آورده شده است، تفاوت اصلی آن با سایر اعضای این زیر گروه، در نیمه عمر بسیار طولانی (۶۰-۵۰ ساعت) آن است، گر چه اکساپروزین وارد چرخه انتروهپاتیک نمی‌شود. به‌طور خفیف باعث دفع اسید اوریک می‌شود و بالقوه در درمان نقرس بیش از سایر NSAIDها مفید است. به‌طور کلی این دارو همان فواید و خطرات سایر NSAIDها را دارا می‌باشد.

پیروکسیکام[4]

پیروکسیکام، یک اکسیکام (شکل ۱-۳۶)، مهارکننده COX است که در غلظت‌های بالا نیز موجب مهار مهاجرت لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار، کاهش تولید رادیکال‌های اکسیژن و مهار عملکرد لنفوسیت‌ها می‌گردد. نیمه عمر طولانی‌اش (جدول ۱-۳۶) امکان مصرف یک بار در روز را می‌دهد.

پیروکسیکام را می‌توان در مصارف معمول روماتیسمی به کار برد. وقتی پیروکسیکام در دوزهای بالاتر از ۲۰mg مصرف شود، موجب شیوع زخم و خونریزی گوارشی می‌گردد. پژوهش‌های اپیدمیولوژیک این خطر را در مصرف پیروکسیکام ۹/۵ برابر سایر NSAIDها اعلام می‌کند (عوارض جانبی شایع NSAIDها را ببینید).

سولینداک[5]

سولینداک، پیش داروی سولفوکسیدی است. این دارو به‌طور برگشت‌پذیر به متابولیت فعال سولفیدی متابولیزه می‌گردد که در صفرا ترشح شده و سپس از روده بازجذب می‌گردد. این چرخه انتروهپاتیک ۱۶-۱۲ ساعت به طول می‌انجامد.

علاوه بر مصرف آن در بیماری‌های روماتیسمی، سولینداک، پولیپ ارثی روده را سرکوب می‌کند و ممکن است پیشرفت سرطان کولون، سینه و پروستات را در انسان مهار کند.

در خلال واکنش‌های جانبی شدید، سندرم نکرولیز اپیدرمی استیون جانسون، ترومبوسیتوپنی، آگرانولوسیتوز و سندرم نفروتیک نیز دیده می‌شود. این دارو گاهی اوقات سبب آسیب‌های کلستاتیک کبدی می‌شود.

تولمتین[6]

تولمتین، مهارکننده غیرانتخابی COX با نیمه عمر کوتاه (۲-۱ ساعت) است که غالباً کاربردی ندارد. اثربخشی و عوارض آن شبیه سایر NSAIDهاست، به جز این موارد: این دارو (به علل ناشناخته) در درمان نقرس مؤثر نیست.

1- Nabumetone
2- Neproxen
3- Oxaprozin
4- Piroxicam
5- Sulindac
6- Tolmetin

سایر NSAIDها

آزاپروپازون، کارپروفن، مکلوفنامات و **تنوکسیکام** به ندرت مورد استفاده قرار می‌گیرند و در اینجا مورد بحث قرار نگرفته‌اند.

انتخاب NSAID

تمام NSAIDها و آسپیرین به جز در چند مورد، اثربخشی یکسانی دارند. به نظر می‌رسد تولمتین در نقرس بی‌تأثیر بوده و آسپیرین در اسپوندیولیت انکلوزان نسبت به سایر NSAIDها (مثل ایندومتاسین) کمتر مؤثر باشد.

بنابراین تمایل بر آن است که NSAIDها برپایه سمیت و هزینه متمایز شوند. برای مثال اثرات جانبی گوارشی و کلیوی در کتورولاک استفاده از آن را محدود ساخته است. برخی بررسی‌ها نشان داده است که ایندومتاسین و تولمتین NSAIDهای پرعارضه‌ای هستند، در حالی‌که سالیسیلات، آسپیرین و ایبوپروفن کمترین عوارض را دارند. مهارکننده‌های انتخابی COX-2، مورد این بررسی‌ها قرار نگرفتند.

در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، سالیسیلات‌های غیراستیله بهترین گزینه هستند. با مصرف دیکلوفناک و سولینداک، اختلالات عملکرد کبدی، نسبت به سایر NSAIDها بیشتر گزارش شده است. مهارکننده انتخابی COX-2، سلکوکسیب، به نسبت گران هستند و احتمالاً در بیماران در معرض خطر خونریزی گوارشی بی‌خطرترند، اما خطر عوارض قلبی عروقی آنها بالاتر است. سلکوکسیب یا یک NSAID غیرانتخابی، همراه با امپرازول یا میزوپروستول در بیماران در معرض خطر خونریزی گوارشی مناسب هستند، در این بیماران چنین ویژگی بر قیمت بالای این داروها برتری دارد.

بنابراین در انتخاب یک NSAID تعادلی بین اثربخشی، مقرون به صرفه بودن، ایمنی و عوامل متعدد شخصی (مانند استفاده از سایر داروها، بیماری‌های زمینه‌ای، ظرفیت بیمار، پوشش درمانی بیمه) مورد نیاز است و لزوماً بهترین NSAID برای کل بیماران یکسان نیست. هر چند برای یک بیمار ویژه نیز یک یا دو NSAID به عنوان بهترین دارو ممکن است وجود داشته باشد.

■ داروهای ضدروماتیسمی برطرف‌کننده بیماری[1] (DMARDها)

آرتریت روماتوئید یک بیماری ایمونولوژیک است و سبب بروز اثرات عمومی که موجب کوتاه شدن عمر و کاهش توانایی و کیفیت زندگی می‌شود. بنابراین توجهات بر یافتن درمانی متمرکز شده است که بتواند این روند را متوقف یا حداقل کُند سازد. ظهور اثرات درمانی برطرف‌کننده‌های بیماری ۲ هفته تا ۶ ماه، زمان نیاز دارد.

این درمان‌ها شامل داورهای ضد روماتیسمی برطرف‌کننده بیماری غیربیولوژیک (که معمولاً DMARDs نامیده می‌شود) عوامل غیربیولوژیک شامل مولکول‌های کوچک نظیر متوتروکسات، آزاتیوپرین، کلروکین و هیدروکسی‌کلروکین، سیکلوفسفامید، سیکلوسپورین، لفلونامید، میکوفنولات موفتیل، و سولفاسالازین می‌باشد. توفاسیتینیب که به‌عنوان عامل بیولوژیک در بازار فروخته می‌شوند به عامل غیربیولوژیک DMARD عرضه می‌شوند. املاح طلا که در گذشته به‌صورتی گسترده استفاده می‌شدند، به دلیل مسمومیت‌های قابل‌توجه و کارایی پرسش برانگیز دیگر پیشنهاد نمی‌گردند. عوامل بیولوژیک مولکول‌های بزرگ درمانی هستند، معمولاً پروتئین، که توسط تکنولوژی DNA نوترکیب ساخته می‌شوند.

همچنین چندین نوع DMARDs بیولوژیک (که به‌نام بیولوژی s نامیده می‌شوند) به منظور درمان آرتریت روماتوئید وارد بازار شده‌اند که شامل تعدیل‌کننده‌های بیولوژیک T-cell (آباتاسپت)، عامل سیتوتوکسیک B-cell (ریتوکسی‌ماب)، آنتی‌بادی ضدگیرنده IL-6 (توسی‌لیزوماب) و مهارکننده IL-1 (آناکینرا، ریلوناسپت، کاناکینوماب) و داروهای مسدودکننده TNF-α (پنج دارو) می‌باشند.

این DMARDs و بیولوژی بر مبنای حروف الفا و مستقل از منشأ مورد بحث واقع شده است.

آباتاسپت[2]

۱. **مکانیسم عمل.** آباتاسپت یک تعدیل‌کننده تحریکی بیولوژیک است که همزمان مانع از فعال‌شدن سلول‌های T می‌شود (فصل ۵۵ را نیز ببینید). پس از این که یک سلول T، سلولی که آنتی‌ژن روی آن بارز شده (APC[3]) را به دام می‌اندازد، پیامی ثانویه که توسط CD28 روی سلول T تولید می‌شود که با CD80 و CD86 موجود برروی APC تداخل نموده و منجر به فعال‌سازی سلول T می‌گردد. این دارو (که دارای لیگاند درون‌زاد CTLA-4 است) به CD80 و CD86

1- Disease modifying antirheumatic drugs
2- Abatacept
3- Antigen-pressenting cell

متصل و مانع از اتصال به CD28 و فعال‌سازی سلول‌های T می‌گردد.

۲. **فارماکوکینتیک.** آباتاسپت به صورت ۳ دوز انفوزیون داخل وریدی در (روز صفر، هفته ۲ و هفته ۴) داده می‌شود و با انفوزیون‌های ماهیانه دنبال می‌گردد. دوز آن به وزن بدن بستگی دارد، بیماران کمتر از ۶۰kg، ۵۰۰mg و آنهایی که بین ۱۰۰kg-۶۰ هستند، ۷۵۰mg و آنهایی که بیش از ۱۰۰kg وزن دارند، ۱۰۰۰mg از دارو را دریافت می‌کنند. آباتاسپت همچنین به صورت فرآورده‌های زیرجلدی در دسترس بوده و به صورت زیرجلدی به میزان ۱۲۵mg یک بار در هفته تجویز می‌شود.

JIA را می‌توان با آباتاسپت با برنامه مصرف در روزهای ۰، هفته دوم و هفته چهارم و به دنبال آن انفوزیون وریدی هر ۴ هفته درمان کرد. دوز توصیه شده برای بیماران ۶ تا ۱۷ سال و وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم، ۱۰mg/kg بوده در حالی که برای افراد ۷۵ کیلوگرم یا بالاتر دوز ماکزیمم نبایستی بیش از ۱۰۰۰mg باشد. نیمه‌عمر سرمی آن ۱۳ تا ۱۶ دوز می‌شود. تجویز همزمان با متوترکسات، NSAIDs و کورتیکوستروئیدها بر کلیرانس آباتاسپت بی‌تأثیر است.

اغلب بیماران ظرف مدت ۱۲ تا ۱۶ هفته پس از آغاز درمان به آباتاسپت جواب می‌دهند. برخی بیماران در هفته‌های ۲ تا ۴ پاسخ می‌دهند. مطالعات بین آدالیموماب و آباتاسپت ستادی عملکرد را پیشنهاد می‌کنند.

۳. **کاربردها.** آباتاسپت را می‌توان به صورت تک‌درمانی یا همراه متوترکسات یا با سایر DMARDها در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید متوسط تا شدید یا PJIA به کار برد. همچنین این دارو برای مراحل اولیهٔ آرتریت روماتوئید در حال ارزیابی است.

۴. **عوارض جانبی.** افزایش خطر عفونت، برای دستگاه تنفس فوقانی، وجود دارد (مانند سایر داروهای DMARD). تجویز همزمان با آنتاگونیست‌های TNF که موجب تشدید ابتلا به عفونت می‌شوند، پیشنهاد نمی‌گردد. همه بیماران پیش از تجویز بایستی از جهت وجود اشکال خفیف سل یا فرم‌های هپاتیت مورد ارزیابی قرار دهیم. از تزریق واکسن‌های زنده در افرادی که آباتاسپت دریافت کرده‌اند تا ۳ ماه پس از تجویز دارو خودداری شود. واکنش‌های محل تزریق و واکنش‌های افزایش حساسیت از جمله آنافیلاکسی گزارش شده است اما شیوع آن نادر است. تشکیل آنتی‌بادی ضد آباتاسپت آهسته است (<۵٪) و هیچ نوع پیش‌آگهی بالینی ندارد. با مصرف آباتاسپت امکان بروز لنفوم افزایش می‌یابد اما سایر بدخیمی‌ها بروز نمی‌کنند.

آزاتیوپرین[1]

۱. **مکانیسم عمل.** آزاتیوپرین یک DMARD مورد مصرف عمومی است که با متابولیت اصلی خود ۶- تیوگوانین عمل می‌کند. ۶- تیوگوانین، سنتز اسید اینوسینیک[2]، عملکرد سلول‌های B و T، تولید ایمونوگلوبولین و ترشح اینترلوکین -۲ را سرکوب می‌کند (فصل ۵۵ را ببینید).

۲. **فارماکوکینتیک.** متابولیسم آزاتیوپرین در انسان به دو شکل است: در افرادی متابولیزه‌کننده‌های سریع باشند، کلیرانس دارو ۴ برابر سریع‌تر از متابولیزه‌کننده‌های کند روی می‌دهد. تولید ۶- تیوگوانین وابسته به تیوپورین متیل ترانسفراز[3] (TPMP) است و اگر در بیمارانی که مبتلا به کمبود یا فقدان فعالیت TPMT هستند (۰/۳ درصد از جامعه) دوز دارو تصحیح نگردد، در معرض خطر بالای سرکوب مغز استخوان بر اثر غلظت‌های بالای داروی اولیه قرار می‌گیرند.

۳. **کاربردها.** آزاتیوپرین برای استفاده در آرتریت روماتوئید با دوز ۲mg/kg/d مورد تأیید قرار گرفته است. این دارو همچنین جهت پیشگیری از پس زدن پیوند در ترکیب با سایر سرکوب‌کننده‌های ایمنی مصرف می‌شود. کارآزمایی‌های بالینی کارآیی آن را در PA، آرتریت فعال، پلی‌میوزیت، SLE، کنترل واسکولیت و بیماری بهجت به تأیید رسانده است. آزاتیوپرین در اسکلرودرما کاربرد دارد. در یک مطالعه این دارو از این جهت تأثیرات کمتری نسبت به سیکلوفسفامید دارند.

۴. **عوارض جانبی.** عوارض آزاتیوپرین شامل سرکوب مغز استخوان، ناراحتی‌های گوارشی و در برخی موارد افزایش خطر عفونت است. چنانچه در فصل ۵۵ آمده است، با مصرف آزاتیوپرین ممکن است بروز لنفوما افزایش یابد. به ندرت، تب، بثورات جلدی و عوارض کبدی، واکنش‌های حاد حساسیتی دیده شده است.

کلروکین[4] و هیدروکسی‌کلروکین

۱. **مکانیسم عمل.** کلروکین و هیدروکسی کلروکین[5] یک

1- Azathioprine
2- Inosinic acid
3- Mycophenolate mofetil
4- Chloroquine
5- Hydroxychloroquine

داروی غیربیولوژیک است که بیشتر در درمان مالاریا (فصل ۵۲ را ببینید) و بیماری‌های روماتیسمی به کار می‌روند. مکانیسم عمل ضدالتهابی این داروها در بیماری‌های روماتیسمی نامعلوم است. مکانیسم‌های زیر پیشنهاد شده است: سرکوب پاسخ لنفوسیت‌های T به میتوژن‌ها، کاهش کموتاکسی لکوسیت‌ها، پایداری آنزیم‌های لیزوزومی، مهار سنتز DNA و RNA و به دام انداختن رادیکال‌های آزاد.

۲. **فارماکوکینتیک.** داروهای ضدمالاریا، به سرعت جذب می‌شوند و در پلاسما تا ۵۰ درصد به پروتئین متصل می‌شوند. آنها به شدت به بافت‌ها به ویژه بافت‌های حاوی ملانین نظیر چشم، متصل می‌شوند. این داروها در کبد دآمینه می‌شوند و نیمه عمر حذف آنها از خون، بیش از ۴۵ روز است.

۳. **کاربردها.** داروهای ضدمالاریا برای آرتریت روماتوئید تأیید شده‌اند ولی به عنوان DMARDهای بسیار مؤثر مطرح نیستند. شواهدی دال بر ارتباطات دوز ـ پاسخ و غلظت سرمی ـ پاسخ برای هیدروکسی کلروکین وجود دارد و دوز بارگیری آن ممکن است سرعت پاسخ‌دهی را افزایش دهد. هر چند داروهای ضد مالاریا، علایم را بهبود می‌بخشند، اما هیچ مدرکی وجود ندارد که این ترکیبات بتوانند آسیب استخوانی را در آرتریت روماتوئید با دوز معمول (تا ۶/۴mg/kg/d هیدروکسی کلروکین یا ۲۰۰mg/d کلروکین) تغییر دهند. ۶-۳ هفته زمان جهت بروز پاسخ نیاز می‌باشد. ضدمالاریاها اغلب برای درمان تظاهرات پوستی، سروزیت و دردهای مفصلی SLE به کار می‌روند و در سندرم شوگرن[1] نیز از آن‌ها استفاده می‌شود.

۴. **عوارض جانبی.** اگرچه عوارض چشمی (فصل ۵۲) در دوزهای بیش از ۲۵۰mg/d برای کلروکین و بیش از ۶/۴mg/kg/d برای هیدروکسی کلروکین ممکن است اتفاق بیفتد، اما به ندرت در دوزهای پایین‌تر هم حادث می‌شود. با این وجود، کنترل چشمی هر ۱۲-۶ ماه توصیه می‌گردد. عوارض‌های دیگر شامل سوءهاضمه، تهوع، استفراغ، دردهای شکمی با بثورات جلدی و کابوس شبانه است. به نظر می‌رسد این داروها در بارداری به نسبت بی‌خطر باشند.

سیکلوفسفاماید

۱. **مکانیسم عمل.** سیکلوفسفامید داروی مورد استفاده به‌صورت عمومی است. متابولیت فعال و اصلی سیکلوفسفامایدها[2]، فسفورامید موستارد است که با ایجاد پیوند متقاطع با DNA از نسخه‌برداری سلولی جلوگیری می‌کند. عملکرد سلول‌های T و B را تا میزان ۴۰-۳۰ درصد سرکوب می‌سازد. سرکوب سلول‌های T با پاسخ بالینی در بیماری‌های روماتیسمی مرتبط است. فارماکوکینتیک و عوارض آن در فصل ۵۴ بحث شده است.

۲. **کاربردها.** سیکلوفسفامید در دوزهای ۲mg/kg/d به صورت تجویز خوراکی و به صورت تزریق وریدی، علیه آرتریت روماتوئید فعالیت دارد. این دارو در درمان SLE، واسکولیت، گرانولوماتوز وگنر و سایر بیماری‌های شدید روماتیسمی به کار می‌رود.

سیکلوسپورین

۱. **مکانیسم عمل.** سیکلوسپورین یک آنتی‌بیوتیک پپتیدی بوده، اما جز دسته DMARD غیربیولوژیک است. طی تنظیم نسخه‌برداری از ژن، سیکلوسپورین، تولیدگیرنده اینترلوکین -۱ و اینترلوکین -۲ و به‌طور ثانویه تداخل ماکروفاژ ـ سلول T و پاسخ‌دهی به سلول T را مهار می‌کند (فصل ۵۵ را ببینید) عملکرد سلول B وابسته به سلول T نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

۲. **فارماکوکینتیک.** جذب سیکلوسپورین، ناکامل و به هر حال غیرقابل پیش‌بینی است، گرچه فرمولاسیون جدید میکروامولسیون، استحکام آن را بهبود بخشیده است و موجب شده فراهمی‌زیستی آن ۳۰-۲۰٪ گردد. آب گریپ‌فروت فراهمی‌زیستی آن را تا ۶۲٪ افزایش می‌دهد. سیکلوسپورین با CYP3A متابولیزه شده و متعاقب آن تداخلات دارویی متعددی ایجاد می‌گردد (فصول ۵۵ و ۶۶ را ببینید).

۳. **کاربردها.** سیکلوسپورین برای مصرف در آرتریت روماتوئید تأیید شده است و بروز اروزیون‌های استخوانی جدید را کند می‌سازد. دوز معمولی آن ۵mg/kg/d-۳ در دو دوز جداگانه می‌باشد. یافته‌ها بیانگر آن است که این دارو احتمالاً، در SLE، پلی‌میوزیت و درماتومیوزیت، گرانولوماتوز وگنر و آرتریت مزمن جوانان مفید است.

۴. **عوارض جانبی.** لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و در مقیاس کمتر آنمی قابل پیش‌بینی است. دوزهای زیاد می‌تواند کاردیوتوکسیک بوده و پس از مصرف دوزهای مورد استفاده در روماتوئید به صورت طولانی مدت نازائی به ویژه در زنان رخ می‌دهد. بروز سرطان مثانه بسیار نادر است اما ممکن است مدت ۵ سال پس از قطع مصرف دارو نیز رخ دهد.

1- Sjogrene syndrome
2- Cyclophosphamide

لفلونوماید

۱. **مکانیسم عمل.** لفلونامید[1]، یک DMARD بیولوژیک دیگر به سرعت هم در روده و هم در پلاسما، به متابولیت فعال خود، A77-1726، تبدیل می‌شود. این متابولیت دی‌هیدرواورتات دهیدروژناز را مهار می‌کند و موجب کاهش سنتز ریبونوکلئوتید و توقف سلول تحریک شده در فاز G_1 رشد سلولی می‌گردد. همچنین لفلونوماید، تکثیر سلول‌های T و تولید آنتی‌بادی از سلول‌های B را مهار می‌کنند. اثرات ثانویه آن شامل افزایش mRNA گیرنده اینترلوکین -۱۰، کاهش mRNA نوع A گیرنده اینترلوکین -۸ و کاهش فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-κB) وابسته به TNF-α است.

۲. **فارماکوکینتیک.** لفلونوماید، به‌طور کامل جذب می‌شود و متوسط نیمه عمر پلاسمایی آن ۱۹ روز است. A77-1756، متابولیت فعال لفلونوماید نیمه‌عمر تقریباً مشابهی دارد و وارد چرخه انتروهپاتیک می‌شود. کلستیرامین می‌تواند دفع لفلونوماید و کلیرانس کلی آن را حدود ۵۰ درصد افزایش دهد.

۳. **کاربردها.** لفلونوماید، به اندازه متوتروکسات (که موجب مهار آسیب به استخوان می‌شود) در آرتریت روماتوئید مؤثر است. در مطالعه‌ای درباره درمان ترکیبی متوترکسات با لفلونوماید، پاسخ ۴۶/۲ درصدی ACR20 در مقایسه با ۱۹/۵ درصد در بیمارانی‌که متوتروکسات را تنها دریافت کردند، دیده شده است.

۴. **عوارض جانبی.** اسهال در نزدیک به ۲۵٪ از بیمارانی که لفلونوماید دریافت می‌کنند اتفاق می‌افتد، اگرچه تنها حدود ۵-۳٪ از آنها موجب قطع دارو می‌شود. افزایش آنزیم‌های کبدی نیز اتفاق می‌افتد. با کاهش دوز لفلونوماید از هر دوی این اثرات کاسته می‌شود. سایر عوارض جانبی مرتبط با این دارو، شامل طاسی خفیف، کاهش وزن و افزایش فشارخون است. به‌ندرت لوکوپنی و ترومبوسیتوپنی روی می‌دهد. مصرف دارو در بارداری ممنوع است.

متوتروکسات

متوتروکسات یک آنتی‌متابولیت صناعی، اکنون به عنوان داروی خط اول از دسته DMARDها بوده و در درمان آرتریت روماتوئید مورد استفاده قرار می‌گیرد. و در ۵۰ تا ۷۰ درصد از بیماران مصرف می‌گردد. در این شرایط، این دارو در دوزهای کمتر از آن چه در شیمی‌درمانی سرطان نیاز است، تجویز می‌شود (فصل ۵۴ را ببینید).

۱. **مکانیسم عمل.** مکانیسم عمل اصلی متوتروکسات در دوزهای کمی که در بیماری‌های روماتیسمی استفاده می‌شود، احتمالاً مربوط به مهار آمینوایمیدازول کربوکسامید ریبونوکلئوتید[2] (AICAR) ترانس فرمیلاز و تیمیدیلات سنتتاز است. AICAR که در داخل سلول تجمع می‌یابد به‌طور رقابتی AMP دآمیناز را مهار می‌کند که سبب افزایش AMP می‌شود. AMP آزاد شده و در بیرون سلول به آدنوزین که مهارکننده قدرتمند التهاب است تبدیل می‌شود. در نتیجه عملکرد التهابی نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌ها سرکوب می‌شود. متوترکسات، همراه با اثرات ثانویه بر کموتاکسی پلی‌مورفونوکلئار است. اثراتی نیز روی دی‌هیدروفولات ردوکتاز دارد که بر عملکرد لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها اثر می‌گذارد اما مکانیسم عمل اصلی آن نیست. متوتروکسات اثرات مهاری مستقیمی بر تکثیر سلولی داشته و آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) را در سلول‌های التهابی - ایمنی تحریک می‌کند. علاوه بر این، نشان داده شده است که سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مرتبط با سینوویت روماتوئیدی را مهار می‌کند.

۲. **فارماکوکینتیک.** نزدیک به ۷۰ درصد دارو از راه خوراکی جذب می‌شود (فصل ۵۴ را ببینید). این دارو به متابولیت هیدروکسیله با فعالیت کمتر متابولیزه می‌شود و هر دو ترکیب اولیه و متابولیت، داخل سلول پلی‌گلوتاماته شده و برای مدت طولانی باقی می‌ماند. نیمه عمر سرمی آن فقط ۹-۶ ساعت است، این دارو می‌تواند کلیرانس متوتروکسات را کاهش داده یا بازجذب لوله‌ای آن را افزایش دهد. متوتروکسات بیشتر در ادرار و تا ۳۰ درصد نیز در صفرا ترشح می‌گردد.

۳. **کاربردها.** اگرچه شایع‌ترین دوز متوتروکسات در درمان آرتریت روماتوئید، ۲۵mg-۱۵ به صورت هفتگی است، این میزان تا ۳۵mg-۳۰ در هفته نیز می‌تواند افزایش یابد. این دارو سرعت ظهور اروزیون[3] جدید را کاهش می‌دهد. شواهد موجود، از مصرف آن در آرتریت مزمن جوانان حمایت می‌کنند و در پسوریازیس، آرتریت پسوریازیس، اسپوندیولیت آنکلوزان، پلی‌میوزیت، درماتومیوزیت،

1- Leflunomide
2- Amino imidazol carboxamide ribonucleotidase
3- Reosion

گرانولوماتوز وگنر، آرتریت سلول بزرگ، SLE و واسکولیت مصرف می‌شود.

۴. **عوارض جانبی.** شایع‌ترین عارضه، تهوع و زخم‌های مخاطی است. علاوه بر این بسیاری از عوارض جانبی دیگر نظیر لکوپنی، آنمی، سوماتیت، زخم دستگاه گوارش و آلوپسی ناشی از مهار تکثیر سلول نیز دیده می‌شود. عارضه کبدی بیشتر پیشرونده و مرتبط با دوز به شکل افزایش آنزیمی اتفاق می‌افتد، اما سیروز نادر است (<۱٪). عوارض کبدی با غلظت‌های سرمی متوترکسات ارتباطی ندارد. واکنش افزایش حساسیت ریوی یا کوتاه‌شدن تنفس حاد و واکنش‌های لنفوماتوز کاذب نیز گزارش شده است. شیوع اختلالات گوارشی و کبدی با مصرف لکوورین[1]، ۲۴ ساعت بعد از هر دوز هفتگی و یا مصرف روزانه اسید فولیک، کاهش می‌یابد، هر چند این امر می‌تواند اثربخشی متوتروکسات را تا ۱۰ درصد کاهش دهد. مصرف دارو در بارداری ممنوع است.

مایکوفنولات مافتیل

۱. **مکانیسم عمل.** مایکوفنولات مافتیل[2] (MMF)، یک DMARD نیمه صناعی اینوزین است که به اسید مایکوفنولیک که شکل فعال داروست تبدیل می‌گردد. این محصول فعال، اینوزین مونوفسفات دهیدروژناز را مهار می‌کند و موجب مهار تولید لنفوسیت‌های T می‌گردد. از طرفی، با مهار سلکتین -E[3]، سلکتین -P[4] و مولکول ۱- متصل‌شونده داخل سلولی[5]، با چسبندگی لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال مداخله می‌نماید. فارماکوکینتیک و عوارض MMF در فصل ۵۵ بحث شده است.

۲. **کاربردها.** MMF، در درمان بیماری کلیوی ناشی از SLE مؤثر است و ممکن است در واسکولیت و گرانولوماتوز وگنر مفید واقع شود. در حالی که MMF به ندرت در دوز ۲g/d برای درمان آرتریت روماتوئید به کار می‌رود، هیچ اطلاعاتی مبنی بر اثربخشی آن در این بیماری وجود ندارد.

۳. **عوارض جانبی.** MMF با تهوع، دیس‌پپسی و درد شکمی همراه است. مشابه آزاتیوپرین این دارو می‌تواند سبب هپاتوتوکسیتی شود، اگرچه این دارو موجب تب حاد ناشی از هپاتوتوکسیتی نمی‌شود. MMF می‌تواند سبب لکوپنی ترومبوسیتوپنی و آنمی شود. MMF با افزایش بروز عفونت نیز همراه است اما به‌ندرت سبب بدخیمی‌ها می‌شود.

ریتوکسی‌ماب

۱. **مکانیسم عمل.** ریتوکسی‌ماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال کایمریک است که لنفوسیت‌های CD20 B را هدف قرار می‌دهد (فصل ۵۵ را ببینید). این کاهش در جریان سیتوتوکسیسیتی با واسطهٔ سلولی و وابسته به کمپلمان و تحریک آپوپتوز سلول اتفاق می‌افتد. کاهش لنفوسیت‌های B، التهاب را، با کاستن حضور آنتی‌ژن‌ها نسبت به لنفوسیت‌های T و مهار ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، کم می‌کند. ریتوکسی‌ماب به سرعت از سلول‌های B محیطی می‌کاهد و این کاهش نه با تأثیر دارو در ارتباط است و نه با سمیت آن.

۲. **فارماکوکینتیک.** ریتوکسی‌ماب به صورت دو انفوزیون وریدی ۱۰۰۰ میلی‌گرمی جداگانه، با فاصله ۲ هفته تجویز می‌گردد. در صورت نیاز هر ۹-۶ ماه می‌تواند تکرار شود. دوره‌های مجدد درمان کماکان مؤثر هستند. درمان آماده‌سازی با گلوکوکورتیکوئیدها، (معمولاً ۱۰۰ میلی‌گرم متیل‌پردنیزولون) به صورت وریدی ۳۰ دقیقه قبل از انفوزیون دارو، شدت بروز واکنش‌های ناشی از تزریق را کاهش می‌دهد.

۳. **کاربرد.** ریتوکسی‌ماب برای درمان آرتریت روماتوئید، متوسط تا شدید، به همراه متوتروکسات، در بیمارانی که به آنتاگونیست‌های TNF-α پاسخ کافی نمی‌دهند، کاربرد دارد. ریتوکسیماب در ترکیب با گلوکورتیکوئیدها در درمان بیماران مبتلا به گرانولوماتوز وگنر (که همچنین به نام گرانولوماتوزیس یا پلی‌آنژیت شناخته می‌شود) و پلی‌آنژیت میکروسکوپیک کاربرد داشته و همچنین در سایر اشکال واسکولیت نیز کاربرد دارد (فصل ۵۴ را و کاربرد آن در درمان لنفوم و لوکمی ببینید)

۴. **عوارض جانبی.** حدود ۳۰٪ بیماران با اولین انفوزیون ۱۰۰۰ میلی‌گرمی دچار راش خواهند شد؛ این مورد به دنبال تزریق دوم تا ۱۰٪ و به صورت پیشرونده‌ای با انفوزیون‌های بعدی کاهش خواهد یافت. این راش‌ها معمولاً نیازی به قطع درمان ندارند، گرچه واکنش‌های کهیری یا آنافیلاکتوئید از ادامه درمان جلوگیری خواهند کرد. ایمونوگلوبولین‌ها (به ویژه IgG و IgM)، با دوره‌های تکرار درمان ممکن است کاهش یافته و عفونت رخ دهد. هر چند به نظر نمی‌رسد این

1- Leucovorin
2- Mycophenolate mofetil
3- E-selectin
4- P-selectin
5- Intercellular adhesion molecule

عفونت‌ها مستقیماً ناشی از کمبود ایمونوگلوبولین‌ها باشند. عفونت قارچی، باکتریایی و ویروسی‌کننده و گاهاً جدی ممکن است یک سال پس از آخرین دوز ریتوکسیماب رخ دهد. ریتوکسیماب ممکن است سبب فعال شدن هپاتیت B ویروسی شود، که لذا بایستی پیش و چندین ماه پس از آغاز درمان با این دارو از جهت وجود هپاتیت مانیتور شود. ریتوکسی‌ماب با فعال‌سازی سل یا بروز لنفوم یا دیگر تومورها همراه نبوده است (فصل ۵۵ را ببینید). عوارض جانبی دیگر مانند حوادث قلبی عروقی نادرند.

سولفاسالازین

۱. **مکانیسم عمل.** سولفاسالازین یک DMARD صناعی است که به سولفاپیریدین و ۵- آمینوسالیسیلیک اسید متابولیزه می‌شود و تصور می‌شود که احتمالاً سولفاپیریدین جزء مؤثر در درمان آرتریت روماتوئید باشد (برخلاف بیماری التهابی روده؛ فصل ۶۲ را ببینید). برخی نویسندگان معتقدند که ترکیب اولیه سولفاسالازین، نیز مؤثر است. در بیماران آرتریتی درمان شده، تولید فاکتور روماتوئیدی IgA و IgM کاهش می‌یابد. سرکوب پاسخ سلول T به کونکاناوالین[1] و مهار تکثیر سلول B در محیط آزمایشگاه وجود دارد. در شرایط in vitro سولفاسالازین یا متابولیت‌های آن آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی، شامل آنها که در مونوسیت‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شوند شامل اینترلوکین ۱–۶ و ۱۲ و TNF-α، را کاهش می‌دهند.

۲. **فارماکوکینتیک.** تنها ۲۰-۱۰٪ از سولفاسالازین تجویز شده به صورت خوراکی، جذب می‌شود. اگرچه یک بخش آن تحت چرخه انتروهپاتیک داخل شکمی قرار می‌گیرد، جایی که سولفاسالازین توسط باکتری‌های روده‌ای به سولفاپیریدین و ۵- آمینوسالیسیلیک اسید تبدیل می‌شود (شکل ۸–۶۲ را ببینید). سولفاپیریدین به خوبی جذب می‌شود، در حالی که ۵- آمینوسالیسیلیک اسید جذب نشده باقی می‌ماند. مقداری از سولفاسالازین به‌طور تغییر نیافته از ادرار دفع می‌شود، در حالی‌که سولفاپیریدین بعد از چرخه انتروهپاتیک و هیدروکسیله‌شدن دفع می‌گردد. سولفاسالازین نیمه عمر ۱۷–۶ ساعته دارد.

۳. **کاربردها.** سولفاسالازین، در آرتریت روماتوئید و کاهش روند رادیولوژیک بیماری مؤثر است. این دارو در آرتریت مزمن جوانان و اسپوندیلیت انکلوزان و التهاب عنبیه[2] ناشی از آن، استفاده می‌شود. مقدار معمول مصرف ۳–۲g/d است.

۴. **عوارض جانبی.** در حدود ۳۰ درصد بیمارانی که سولفاسالازین مصرف می‌کنند، دارو به علت عوارض قطع می‌شود. عوارض جانبی شایع آن شامل تهوع، استفراغ، سردرد و بثورات جلدی است. کم‌خونی همولیتیک و مت‌هموگلوبینمی نیز به ندرت اتفاق می‌افتد. در ۵–۱ درصد از بیماران نوتروپنی حادث می‌شود، در حالی‌که ترومبوسیتوپنی بسیار نادر است. گاهی عوارض ریوی و DNA(ds DNA) دو رشته‌ای مثبت دیده می‌شود، اما لوپوس ناشی از دارو نادر می‌باشد. ناباروری برگشت‌پذیر در مردان اتفاق می‌افتد، اما در زنان اثری ندارد. به نظر می‌رسد این دارو تراتوژن باشد.

توسیلیزوماب[3]

۱. **مکانیسم عمل.** توسیلیزوماب آنتی‌بادی انسانی بیولوژیک جدیدتری است که به گیرنده‌های IL-6 محلول و متصل به غشا متصل می‌شود و پیام‌رسانی IL-6 ناشی از این گیرنده‌ها را مهار می‌کند. IL-6 سایتوکاین پیش‌التهابی است که در انواع مختلف سلول‌ها شامل سلول‌های T و سلول‌های B، مونوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های آندوتلیال و سینوویال ساخته می‌شود. IL-6 در فرآیندهای مختلف فیزیولوژیک نظیر فعالسازی T-cell، سنتز پروتئین فاز حاد کبدی و تحریک فرآیند التهابی درگیر در بیماری‌های نظیر آرتریت روماتوئید دخالت دارد.

۲. **فارماکوکینتیک.** نیمه عمر توسیلیزوماب وابسته به دوز بوده و برای دوزهای ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم ۱۱ روز و برای دوزهای ۸ میلی‌گرم در کیلوگرم ۱۳ روز می‌باشد. IL-6 می‌تواند چند ایزوآنزیم از CYP ۴۵۰ را سرکوب کند بنابراین مهار IL-6 می‌تواند فعالیت CYP ۴۵۰ را بازگرداند. این پدیده از لحاظ بالینی برای داروهایی که سوبسترای CYP ۴۵۰ بوده و پنجره درمانی باریکی دارند (نظیر سیکلوسپورین یا وارفارین) اهمیت داشته و تعدیل مقدار بر مصرف این داروها الزامی است.

توسیلیزوماب می‌تواند در ترکیب با DMARDs غیربیولوژیک یا به صورت درمان منفرد مصرف شود. دوزهای توصیه شده به منظور آغاز درمان ۴ میلی‌گرم به‌صورت وریدی است که هر ۴ هفته با افزایش ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم (از ۸۰۰ میلی‌گرم انفوزیون بیشتر نشود) به‌صورت وابسته به پاسخ‌های بالینی افزایش می‌یابد. در اروپا دوز آغازگر توسیلیزوماب به صورت ۸ میلی‌گرم در کیلوگرم تا ۸۰۰ میلی‌گرم می‌باشد. دوز توسیلیزوماب در

1- Concanavalin
2- Uvetitis
3- Tocilizumab

SJIA یا PJIA از یک الگوریتم مبتنی بر وزن بدن پیروی می‌کند. علاوه بر این تعدیل مقادیر مصرف بر مبنای تغییرات شاخص‌های آزمایشگاهی نظیر افزایش آنزیم‌های کبدی، نوتروپنی و ترومبوسیوپنی صورت می‌گیرد.

۳. **کاربردها.** توسیلیزوماب در بیماران بالغ مبتلا به RA متوسط تا شدید که پاسخ کافی به یک یا تعداد بیشتری DMARDs نداده‌اند کاربرد دارد. این دارو در بیماران با سنین بیشتر از دو سال مبتلا به SJIA فعال یا PJIA فعال، مصرف می‌شود. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که این دارو در این کاربرد تا حدودی نسبت به آدالیموماب، البته به میزان خیلی خفیف مؤثرتر است.

۴. **عوارض جانبی.** عفونت جدی شامل سل، عفونت‌های قارچی، ویروسی و سایر عفونت‌های فرصت‌طلب رخ می‌دهد. پیش از آغاز درمان با توسیلیزوماب غربالگری ابتلا به سل بایستی انجام شود. رایج‌ترین عارضه جانبی آن عفونت قسمت‌های فوقانی و مجرای تنفسی فوقانی، سردرد، افزایش فشار و افزایش آنزیم‌های کبدی است.

گاهی نوتروپنی و کاهش در تعداد پلاکت رخ می‌دهد و لیپیدهای خون (برای مثال کلسترول،تری‌گلیسرید، LDL و HDL) بایستی پایش شود. در بیمارانی که مبتلا به دیورتیکولیت بوده و یا کورتیکوستروئید مصرف می‌کنند توسیلیزوماب سبب سوراخ‌شدگی دستگاه گوارش می‌شود. اگرچه مشخص نیست که این عوارض جانبی آیا رایج‌تر از عوارض داروهای مهارکننده TNFα است یا خیر؟ اما اختلالات دمیلیناسیون نظیر مالتیپل میلوما به ندرت در مصرف با توسیلیزومات دیده می‌شود. کمتر از ۱ درصد بیمارانی که توسیلیزوماب مصرف می‌کنند واکنش‌های آنافیلاکتیک نشان می‌دهند که آنتی‌بادی‌های ضد تویسلیزوماب در ۲ درصد بیماران سبب بروز واکنش‌های ازدیاد حساسیت شده و موجب می‌شد تا قطع مصرف دارو ضروری شود.

عوامل مهارکننده TNF-α

سیتوکین‌ها، نقش اساسی در پاسخ ایمنی و آرتریت روماتوئید ایفا می‌کنند (فصل ۵۵ را ببینید). گرچه طیف وسیعی از سیتوکین‌ها در مفاصل بیماران آرتریت روماتوئیدی بروز می‌کنند، اما به نظر می‌رسد TNF-α، اهمیت ویژه‌ای در روند التهاب داشته باشد.

TNF-α از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های ویژه TNF متصل به غشا ($TNFR_1$، $TNFR_2$)، بر عملکرد سلولی اثر می‌گذارند. پنج DMARDs بیولوژیک در تداخل با TNF-α برای درمان آرتریت روماتوئید و سایر بیماری‌های روماتیسمی تأیید شده‌اند (شکل ۴-۳۶). این داروها عوارض جانبی زیادی دارند که در پایان فصل در مورد آن بحث شده است.

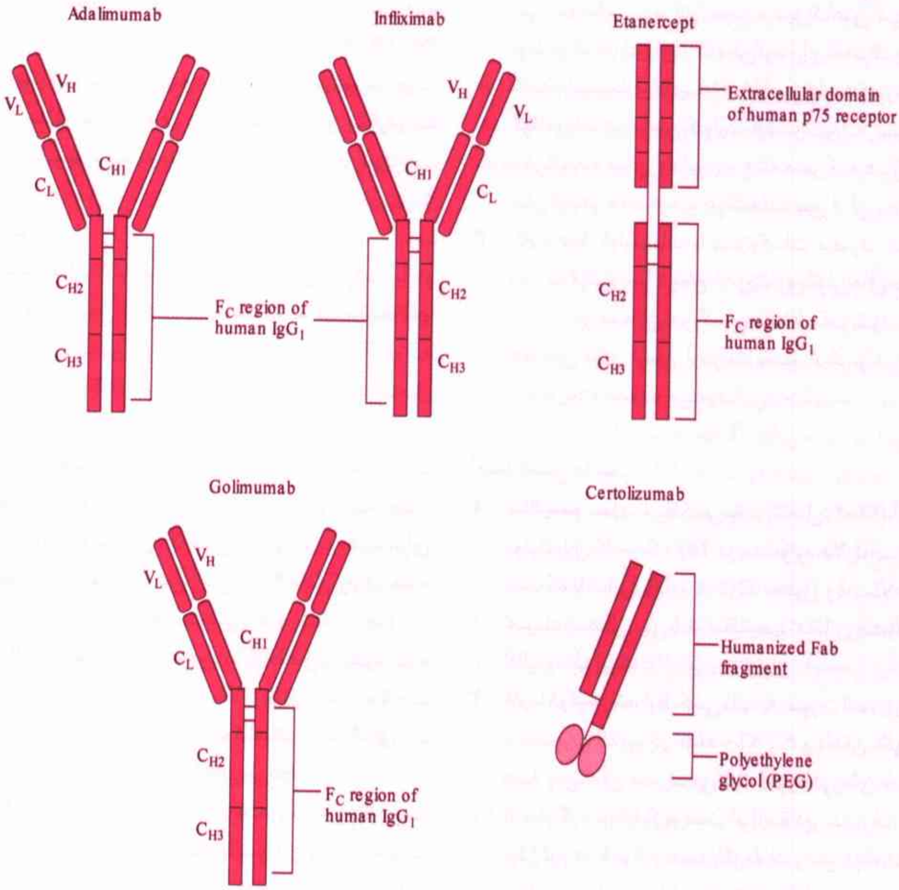
آدالیموماب[1]

۱. **مکانیسم عمل.** آدالیموماب، آنتی‌بادی مونوکلونالی از نوع IgG_1 ضد TNF است. این ترکیب با TNF-α محلول ترکیب شده و مانع تداخل آن با گیرنده‌های P55 و P75 سطح سلول می‌گردد. این امر به علت کاهش عملکرد ماکروفاژها و سلول‌های T است.

۲. **فارماکوکینتیک.** آدالیموماب، به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود و نیمه عمر آن ۲۰-۱۰ روز است. کلیرانس آن در حضور متوترکسات بیش از ۴۰٪ کاهش می‌یابد و هنگامی که همزمان با متوتروکسات داده شود، ساخت ضد آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی کاهش می‌یابد. دوز معمول آن ۴۰mg در هفته است، اگرچه مشاهده شده است که در دوزهای هفتگی بالاتر پاسخ افزایش می‌یابد. در پسوریازیس، ۸۰ میلی‌گرم در هفته صفر، ۴۰ میلی‌گرم در هفته ۱ و بعد ۴۰ میلی‌گرم هر هفته بعد از آن. دوز ابتدایی در بیماری روده، التهابی بسیار بالاست بیماران ۱۶۰ میلی‌گرم در هفته صفر و ۸۰ میلی‌گرم ۲ هفته بعد دریافت می‌کنند، که پس از آن با ۴۰ میلی‌گرم به صورت یک هفته در میان ادامه می‌یابد. بیماران مبتلا به کولیت اولسرایتو بایستی دوز نگهدارنده را به مدت زیر ۸ هفته دریافت کنند. مصرف آدالیموماب با توجه به وزن و در بیماران مبتلا به JIA ۲۰ میلی‌گرم هر یک هفته در میان برای بیماران با وزن ۱۵ تا ۳۰ کیلوگرم و ۴۰ میلی‌گرم هر یک هفته در میان در بیماران با وزن ۳۰ کیلوگرم یا بیشتر مصرف می‌شود.

۳. **کاربردها.** این ترکیب در درمان آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت انکلوزاون، آرتریت پسوریازیسی، آرتریت ایدیوپاتیک جوانان، پسوریازیس پلاکی، و بیماری کرون تأیید شده است. این دارو سرعت تشکیل اروزیون‌های جدید را کاهش می‌دهد. این دارو هم به صورت مونوتراپی و هم در درمان ترکیبی با متوترکسات و سایر DMARD کاربرد دارد. تنها بر مبنای گزارش‌های موردی، آدلیموماب در درمان بیماری بهجت، سارکوئیدوز و یووئیت غیرعفونی کاربرد دارد.

1- Adalimumab



شکل ۴-۳۶. ساختمان آنتاگونیست‌های TNF-α که در آرتریت روماتوئید مورد استفاده قرار می‌گیرند. C_H= زنجیره سنگین ثابت، C_L= زنجیره سبک ثابت، F_c= منطقه ایمونوگلوبولین کمپلکس، V_H= زنجیره سنگین قابل تغییر، V_L= زنجیره سبک قابل تغییر، مناطق قرمز: مشتق از انسان، مناطق آبی: مشتق از موش.

سرتولیزوماب[1]

۱. **مکانیسم عمل.** سرتولیزوماب داروی نوترکیب از بخش Fab آنتی‌بادی انسانی که به پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) کونژوگه شده و به TNF-α انسانی حساس است. سرتولیزوماب به صورت الگوی وابسته به دوز TNF-α محلول و متصل به غشا را خنثی می‌کند به‌علاوه سرتولیزوماب حاوی قسمت Fc که در آنتی‌بادی کامل یافت می‌شود، نیست و در شرایط in vitro سیتوتوکسیتی وابسته به آنتی‌بادی نمی‌شود.

۲. **فارماکوکینتیک.** سرتولیزوماب به صورت زیرجلدی مصرف شده و نیمه عمری معادل ۱۴ روز دارد. کلیرانس دارو با کاهش وزن بدن کم می‌شود متوترکسات فارماکوکینتیک سرتولیزوماب را تغییر نمی‌دهد. به‌هرحال متوتروکسات تولید آنتی‌بادی‌های ضد سرتولیزوماب را کاهش می‌دهد. دوز معمول در آرتریت روماتوئید ۴۰۰ میلی‌گرم به صورت اولیه و در هفته ۲ و ۴ هر هفته با ۲۰۰ میلی‌گرم یا ۴۰۰ میلی‌گرم هر ۴ هفته دنبال می‌شود.

1- Certalizumab

۳. **کاربردها.** سرتولیزوماب برای درمان بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید متوسط تا شدید مصرف می‌شود. این دارو به‌صورت درمان منفرد و یا در ترکیب با DMARDs غیربیولوژیک مصرف می‌شود. به‌علاوه سرتولیزوماب جهت کاهش علائم و نشانه‌های مبتلا به کرون و یا آرتریت پسوریارتیک یا اسپوندیلیت انکلیلوزان استفاده می‌شود.

اتانرسپت[1]

۱. **مکانیسم عمل.** اتانرسپت، نیز یک پروتئین نوترکیب با دو جزء گیرنده محلول TNF p75 است که به قسمت Fc در IgG_1 انسانی متصل می‌شود (شکل ۴-۳۶). این اجزاء به مولکول‌های TNF-α و همچنین لنفوتوکسین ـ α متصل می‌شوند.

۲. **فارماکوکینتیک.** اتانرسپت، در دوزهای ۲۵mg به صورت زیرجلدی، دو بار در هفته یا ۵۰mg یک بار در هفته تجویز می‌شود. در پسوریازیس ۵۰ میلی‌گرم دو بار در هفته برای ۱۲ هفته تجویز شده و پس از آن با ۵۰ میلی‌گرم در هفته ادامه می‌یابد. این دارو به آهستگی جذب شده و حداکثر غلظت آن ۷۲ ساعت بعد از تجویز دارو حاصل می‌شود. نیمه عمر مربوط به حذف سرمی آن ۴/۵ روز می‌باشد. مطالعات اخیر یک کاهش در پیشرفت رادیوگرافیک با بکارگیری ۵۰ میلی‌گرم اتانرسپت در هفته را نشان می‌دهد.

۳. **کاربرد.** اتانرسپت در درمان آرتریت روماتوئید، آرتریت مزمن جوانان، پسوریازیس، آرتریت پسوریازی و اسپوندیلیت انکلوزان تأیید شده است. این دارو به صورت تک درمانی مصرف می‌گردد. گرچه در بیش از ۷۰ درصد از بیمارانی که این دارو را دریافت می‌کنند؛ متوتروکسات نیز مصرف می‌شود. این دارو در درمان سایر سندرم‌های روماتیسمی از جمله اسکلرودرم گرانولوماتوزیس یا پلی‌آرتریت، گرانولوماتوز وگنر، آرتریت سلول غول‌آسا، بیماری بهجت، یووئیت و سارکوئیدوز، نیز به کار گرفته می‌شود.

گولیموماب[2]

۱. **مکانیسم عمل.** گولیموماب آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی با تمایل بسیار زیاد به TNF-α محلول و متصل به غشا است. گولیموماب به‌طور مؤثر اثرات التهابی ناشی از TNF-α که در بیماری‌هایی نظیر آرتریت روماتوئید دیده می‌شود را خنثی می‌کند.

۲. **فارماکینتیک.** گولیموماب به صورت زیرجلدی تجویز شده و نیمه عمری نزدیک به ۱۴ روز دارد. مصرف همزمان با متوترکسات سبب افزایش سطوح سرمی گولیموماب شده و آنتی‌بادی‌های ضد گولیموماب نیز کاهش می‌یابد. دوز توصیه شده برای آن ۵۰ میلی‌گرم برای مصرف به مدت ۴ هفته برای بیماری‌های PA، RA و SA است. دوزهای بالاتر گولیموماب در درمان کولیت اولسراتیو به صورت ۲۰۰ میلی‌گرم به میزان ابتدایی در هفته صفر و به دنبال آن ۱۰۰ میلی‌گرم در هفته دوم و هر ۴ هفته پس از آن مصرف شود.

۳. **کاربردها.** گولیموماب با متوترکسات مصرف شده و به صورت ترکیبی در درمان آرتریت روماتوئیدهای متوسط تا شدید در بیماران بزرگسال مصرف می‌شود. این دارو همچنین برای درمان آرتریت پسوریاتیک و اینکیلوزیس اسپوندیلیت مصرف می‌شود.

اینفلکسی‌ماب[3]

۱. **مکانیسم عمل.** اینفلکسی‌ماب (شکل ۴-۳۶) آنتی‌بادی مونوکلونال کایمریک (۲۵ درصد موثر، ۷۵ درصد انسان) است که با تمایل بالا به TNF-α محلول و احتمالاً متصل به غشا، اتصال می‌یابد. مکانیسم عمل احتمالاً مشابه آدالیموماب است.

۲. **فارماکوکینتیک.** ایفلیکسی‌ماب به صورت انفوزیون وریدی و به‌صورت القایی در هفته ۰، ۲ و ۶ و درمان نگهدارنده ۸ هفته پس از آن مصرف می‌شود. اگرچه دوزهای معمول ۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم است اما مقادیر مصرف ۳ تا ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم است. اگرچه کلیرانس در افراد مختلف بسیار متغیر است اما ارتباطی بین غلظت سرمی در اثرات دارو وجود دارد. نیمه عمر انتهایی بدون تجمع پس از تکرار دوزها در فواصل توصیه شده ۸ هفته، ۱۲-۹ روز است. پس از درمان مکرر، اینفلکسی‌ماب آنتی‌بادی آنتی‌کایمریک تا ۶۲ درصد در بیماران را نشان می‌دهد. درمان همزمان با متوترکسات به‌طور شاخصی شیوع آنتی‌بادی‌های آنتی‌کایمریک انسانی را کاهش می‌دهد.

۳. **کاربردها.** اینفلکسی‌ماب برای درمان آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت انکیلوزان، آرتریت پسوریاتیک و بیماری کرون مصرف می‌شود. این دارو در سایر بیماری‌ها نظیر پسوریازیس، کولیت اولسراتیو، آرتریت مزمن جوانان، گرانولوماتوزوگنر، آرتریت سلول‌های غول‌پیکر و سارکوئیدوز به کار می‌رود. در آرتریت روماتوئید رژیم حاوی اینفلکسی‌ماب به‌علاوه متوترکسات سرعت تشکیل زخم را

1- Etanercept
2- Golimumab
3- Infliximab

خیلی بیشتر از مصرف متوترکسات به تنهایی افزایش می‌دهد. اگرچه توصیه می‌شود که متوترکسات بایستی در ترکیب با اینفلکسی‌ماب مصرف شود اما تعدادی از سایر DMARDs نظیر داروهای ضد مالاریا، آزاتیوپرین،لفلونوماید و سیکلوسپورین نیز می‌توانند به عنوان درمان کمکی برای این دارو مصرف شوند. اینفلکسی‌ماب به‌صورت منفرد نیز مصرف می‌شود.

عوارض جانبی داروهای مسدودکننده TNF

داروهای مسدودکننده TNF عوارض جانبی متعددی دارند. خطر عفونت‌های باکتریایی و عفونت‌های وابسته به ماکروناژ (شامل توبرکلوزیس، عفونت‌های قارچی و سایر عفونت‌های فرصت‌طلب) افزایش می‌یابد، اگرچه که میزان آن بسیار کم است. فعال شدن توبرکلوز نهفته در مصرف اتانرسپت نسبت به سایر عوامل بلوک‌کننده $TNF\text{-}\alpha$ کمتر دیده می‌شود. در هر حال پیش از مصرف عوامل مسدودکننده $TNF\text{-}\alpha$ همه بیماران بایستی از جهت وجود سل نهفته مورد ارزیابی قرار گیرند. مصرف مسدودکننده‌های $TNF\text{-}\alpha$ همراه با خطر بروز واکنش‌های HBV بوده لذا پیش از مصرف از جهت وجود HBV نیز بایستی مانیتور شود.

مسدودکننده‌های $TNF\text{-}\alpha$ خطر بروز سرطان پوست نظیر ملانوما را افزایش داده که معاینه دوره‌ای پوست را ضروری می‌سازد. (به ویژه در بیماران در معرض خطر) از سوی دیگر هیچگونه شواهد دقیقی از افزایش خطرات بدخیمی یا لنفوم در مصرف مسدودکننده‌ها $TNF\text{-}\alpha$ وجود نداشته و بروز آن در مقایسه با سایر DMARs یا RA0 فعال ممکن است متفاوت باشد.

بروز تشکیل آنتی بادی dsDNA و آنتی بادی‌های ضد هسته‌ای (ANAs) در مصرف داروهای مسدودکننده $TNF\text{-}\alpha$ مشخص و گزارش شده است. اما لوپوس بالینی بسیار نادر است وجود آنتی‌بادی‌های ANA و dsDNA موجب منع مصرف داروهای مسدودکننده $TNF\text{-}\alpha$ نمی‌شود. در بیمار مبتلا به نارسایی قلبی (HF) این داروها می‌توانند وضعیت را تشدید کنند. این داروها می‌توانند سیستم ایمنی را تقویت نموده و سبب تولید آنتی بادی‌های ضد دارو در ۱۷ درصد بیماران می‌شود. این آنتی بادی‌ها سبب تداخل با کارآیی دارد شده و موجب بروز واکنش‌های محل تزریق در ۲۰ تا ۴۰ درصد بیماران می‌شود. که اگرچه به ندرت سبب قطع مصرف دارو می‌شود. مواردی از آلوپسی، هایپرتریکوزیس و اروزیولینچلن پلانوس گزارش شده است. پسودولنفومای پوستی نیز در مصرف این داروها به ندرت دیده می‌شود عوامل مسدودکننده $TNF\alpha$ موجب افزایش خطر بروز زخم‌های گوارشی و سوراخ شدگی روده بزرگ شامل دایورتیکولیت و پرفوراسیون آپاندیسیت می‌شوند.

پنومونی بینابینی غیراختصاصی، پسوریازیس و سندرم شبه سارکوئیدوز از جمله سمیت‌های نادر این داروها هستند. موارد نادری از لکوپنی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و پن‌سیتوپنی گزارش شده است. در چنین مواردی مصرف دارو بایستی قطع شود.

توفاسیتینیب

۱. **مکانیسم اثر.** توفاسیتینیب یک مولکول کوچک سنتتیک بوده که به طور انتخابی ژانوس کیناز غشایی (JAK، فصل ۲ را ببینید) را به درجات مختلف مهار می‌کند. در روزهای درمانی، این دارو اثرات خود را با مهار JAK3 و به میزان کمتر JAK1 مهار می‌کند. بنابراین سبب تداخل در مسیر سیگنال JAK-STAT می‌شود. این مسیر نقش مهمی را در پاتوژنز بیماری‌های اتوایمیون نظیر RA ایفا می‌کند. کمپلکس JAK3/JAK1 مسئول انتقام پیام در گیرنده‌های زنجیره (IL-2RG) برای IL-2,4,7,9,15,21 می‌باشد که نهایتاً سبب رونویسی از ژن‌های متعددی که در تمایز به تکثیر و عملکرد سلولهای NK می‌باشد و لنفوسیت‌های B و T نقش دارند. به علاوه، JAK1 (در ترکیب با سایر JAKs) انتقال پیام از Il-6 و گیرنده‌های اینترفرون را کنترل می‌کنند. بیماران RA که توفاسیتینیب را دریافت می‌کنند پروتئین واکنش‌دهنده c را کاهش می‌دهند.

۲. **فارماکوکینتیک.** توفاسیتینیب یک داروی خوراکی MAED است. دوز توصیه شده در درمان RA به میزان ۵ میلی گرم ۲ بار در روز است. شواهد بسیار زیادی در افزایش پاسخدهی (و افزایش سمیت) در روزهای ۲ برابر فعلی وجود دارد. توفاسیتینیب فراهمی‌زیستی خوراکی معادل ۷۴٪ دارد، غذاهای پرچرب بر AUC بی‌تأثیر است. و نیمه عمر حذفی دارو ۳ ساعت است. ۷۰٪ متابولیسم در کبد و اساساً توسط CYP3A4 و با مقادیر کمتر توسط CYP2C19 رخ می‌دهد. ۳۰ درصد باقیمانده به صورت تغییر نیافته در کلیه‌ها دفع می‌شود. افرادی که مهارکننده آنزیم CYP را دریافت می‌کنند و کسانی که نارسایی مزمن و متوسط کبدی و کلیوی دارند بایستی دوز روزانه را به 5mg کاهش دهند. این دارو در بیماران مبتلا به بیماری کبدی (هپاتیت) نبایستی مصرف شود.

۳. **کاربردها.** این دارو به طور عمده در کنترل پس زدن پیوند در ارگان‌های بدن کاربرد دارد. این دارو در درمان بیماری التهابی روده، اسپوندیلیت پسوریازیس و چشم‌های خشک کاربرد دارد. امروز در ایالت متحه توفاسیتینیب در درمان بیماران مبتلا به بیماری RA متوسط تا شدید که به متوترکسات تحمل ندارند. این دارو در اروپا بدین منظور کاربرد ندارد. این دارو به عنوان درمان مونوتراپی در ترکیب با سایر DMARD بیولوژیک نظیر متوترکسات کاربرد دارد.

۴. **عوارض جانبی.** همچون DMARDs بیولوژیک توفاسیتینیب به طور ضمنی خطر بروز عفونت را افزایش داده و نبایستی با سایر داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و یا DMARDs بیولوژیک به دلیل افزایش سرکوب کنندگی ایمنی، مصرف شود. عفونت‌های قسمت فوقانی سیستم تنفسی و عفونت‌های سیستم ادراری از جمله عوارض این داروهاست. از جمله عفونت های جدی که رخ می‌دهد شامل پنومونی، سلولیت، کاندیدیازیس ازوفاگوس (مری) و سایر عفونت‌های فرصت‌طلب می‌باشد. تمام بیماران بایستی از جهت وجود سل مخفی و فعال، پیش از آغاز درمان، مورد ارزیابی قرار گیرند. لنفوما و سایر بدخیمی‌ها نظیر سرطان ریه‌ها و پستان در بیمارانی که این دارو را دریافت کردند دیده می‌شود، اگر چه برخی از مطالعات از قدرت مهارکننده‌های JAK در درمان سرطان لنفوما صحبت می‌کنند. افزایش وابسته به دوز لیپوپروتئین با دانسیته پائین LDL، لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) و کلسترول تام در بیمارانی که توفاسیتینیب دریافت کردند، دیده می‌شود. لذا سطح لیپیدهای خون بایستی دائماً مانیتور شود. اگرچه این دارو سبب افزایش وابسته به دوز سلول‌های CD19B و سلول‌های CD47 و کاهش در NK, CD16/56 می‌شود، اما تغییرات بالینی ناشی از این تفاوت‌ها همچنان مجهول باقی مانده است. نوتروپنی ناشی از دارو و آنمی رخ داده قطع مصرف دارو را ضروری می‌سازد. سردرد، اسهال، افزایش آنزیم‌های کبدی و سوراخ شدن معده ـ روده از جمله عوارض دیگر این دارو است.

مهارکننده‌های اینترلوکین -۱

IL-1α نقش مهمی را در پاتوژنز چندین بیماری التهابی و خودایمنی نظیر RA نقش دارند آنتاگونیست‌های گیرنده‌های IL-1, IL-1β (IL-1RA) از دیگر داروهای خانواده IL-1 است هر سایه گیرنده Il-1 متصل شوند. به هر حال IL-1RA مسیر سیگنال داخل سلولی را آغاز نکرده و به عنوان یک مهارکننده پیش التهابی IL-1β, IL-1α عمل می‌کند.

آناکینرا

۱. **مکانیسم اثر.** آناکینرا قدیمی‌ترین داروی این خانواده است که به ندرت در درمان RA مصرف می‌شود آناکینرا یک IL-IRA نو ترکیب است که اثرات Il-1β را برگیرنده Il-1 مسدود می‌کند. بنابراین پاسخ‌های ایمنی را در بیماری‌های التهابی کاهش می‌دهد.

۲. **فارماکوکینتیک.** آناکینرا به صورت زیر جلدی و به منظور رسیدن به حداکثر سطح پلاسمایی پس از ۳ تا ۷ ساعت تجویز می‌شود. فراهمی‌زیستی این دارد ۹۵٪ و نیمه عمر حذفی آن ۴ تا ۶ ساعت است دوز توصیه شده برای آن به صورت ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه است دوز این دارو وابسته به وزن بدن است (در درمان سندرم وابسته به کرایوپرین دوره‌ای (CAPS)[1] این‌گونه است) دوز این دارو با ۱ تا ۲ میلی‌گرم در روز تا ماکزیمم ۸ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز توصیه می‌شود. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی مصرف دارو به صورت یک روز در میان توصیه می‌شود.

۳. **کاربردها.** آناکینرا در درمان RA متوسط تا شدید در بیماران بالغ مصرف می‌شود. اما خیلی موثر نبوده و به ندرت این منظور کاربر دارد. به هر حال آناکینرا داروی انتخابی در درمان CAPS به ویژه بیماری التهابی چند سیستمی در نوزادان[2] (NOMID) می‌باشد. آناکینرا در نقرس (ادامه را ببینید) و سایر بیماری‌ها نظیر بهجت و JIA ناگهانی در بالغین مؤثر است. مصرف آن در آرتریت سلول‌های غول‌پیکر در حال بحث است.

کاناکینوماب[3]

۱. **مکانیسم اثر.** کاناکینوماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال IgG_1k است که علیه IL-1β است. این دارو با IL-1β کمپلکسی تشکیل داده و اتصال آن به IL-1 را مهار می‌کند.

۲. **فارماکوکینتیک.** این دارو به صورت زیر جلدی تجویز می‌شود. که ظرف مدت ۷ روز پس از تزریق زیر جلدی به حداکثر غلظت پلاسمایی می‌رسد. کانالیکوماب فراهمی‌زیستی معادل ۶۶٪ و نیمه عمر حذف ۲۶ روز دارد دوز توصیه شده آن در SJIA که وزن کمتر از ۵/۷ کیلوگرم

1- cryoporin - assaciated periodic syndrome
2- Neonatal - onset multisystem in flamatory diseasu
3 - canakinamab

دارند به میزان ۴ میلی‌گرم هر ۴ هفته است. یک الگوریتم توصیه شده بر مبنای وزن در درمان CAPS وجود دارد.

۳. **کاربردها.** کاناکینوماب در درمان SIJA در کودکان ۲ سال یا بیشتر کاربرد دارد. این دارو در درمان CAPS به ویژه سندرم خود التهابی خانوادگی سرد و سندرم مالکیولز[1] در بالغین و کودکان ۴ سال یا بیشتر کاربرد دارد.

ریلوناسپت[2]

۱. **مکانیسم اثر.** ریلوناسپت یک من متصل به لیگاند گیرنده IL-1 است. این دارو به طور خاص به IL-1β متصل شد، و با تراکم کمتر به IL-1RA, IL-1α متصل می‌شود. ریلوناسپت IL-1β خنثی نموده و اتصال آن بـه گـیرنده IL-1 را مـهار می‌کند.

۲. **فارماکوکینتیک.** دوز زیـر جـلوی ریـلوناسپت در CAPS وابسته به دوز است. در بیماران با ۱۲ تا ۱۷ سال سن، ۴/۴ میلی‌گرم در کیلوگرم (ماکزیمم ۳۲۰ میلی‌گرم) به عنوان دوز بارگیری با دوز نگهدارنده ۲/۲ میلی‌گرم در کیلوگرم (حداکثر ۱۶۰ میلی‌گرم) در هفته مصرف می‌شود. افرادی که ۱۸ سال یا بالاتر هستند ۳۰۰ میلی‌گرم به عنوان دوز بارگیری و ۱۶۰ مـیلی‌گرم هـفته پس از آن مـصرف شـود. غـلظت پـایدار پلاسمایی پس از ۶ هفته بدست می‌آید.

۳. **کاربردها.** ریلوناسپت در درمان انواع CAPS: سندرم خود التهابی خانواده سرد و سندرم ماکل ولز در بیماران ۱۲ ساله یا بیشتر کاربرد دارد. ریلوناسپت در درمان نقرس کاربرد دارد ادامه را ببینید.

عوارض جانبی مهارکننده‌های اینترلوکین

مهمترین عوارض جانبی این داروها واکنش‌های محل تزریق و عفونت‌های سیستم تنفسی فوقانی می‌باشد. عفونت‌های جدی در بیماران مـهارکننده IL-1 رخ مـی‌دهد. سـردرد، درد شـکم و تهوع، اسهال، آرترالژی و سندرم شبه آنـفلوانـزا و واکـنش‌های محل تزریق تماماً ممکن است مشـاهده شـود. مـهارکننده‌های IL-1 ممکن است سبب بروز نوتروپنی گذرا شده کـه شـمارش آن‌ها را ضروری می‌سازد.

بلیموماب[3]

بلیموماب یک آنـتی‌بادی است کـه مـحرک‌های لـنفوسیت‌های B (BlyS) را مهار می‌کند این دارو بـه صـورت وریـدی تـجویز می‌شود. دوز توصیه شده به میزان ۱۰ میلی‌گرم در کـیلوگرم در هفته‌های ۲۰۰، ۴ و هر ۴ هفته پس از آن می‌باشد. بلیموماب نیمه عمر توزیعی ۱/۷۵ روز و نیمه عمر حـذفی آن ۱۹/۴ روز می‌باشد.

بـلیموماب در درمـان بـیماران بـالغ مـبتلا بـه SLE فـعال می‌باشد. این دارو پس از چندین آزمایش بالینی به تأئید رسیده است. بلیموماب در بیماران با علائم فعال کلیوی دنوردولوژیکی SLE نبایستی مصرف شود به علاوه کارآیی بلیموماب در ترکیب بـا سـایر DMARDs یـا داروهـای بـیولوژیک ایـن دسـته یـا سیکلوفسفامید هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است.

اصـلی‌ترین عـارضه جـانبی بـلیموماب تـهوع، اسـهال و عفونت‌های سیستم تـنفسی است. هـمچون سـایر DMARDs بیولوژیک یک خطر اندکی از افزایش عفونت‌های جدی وجـود دارد. مواردی از افسردگی و خودکشی در بیماران دریـافت‌کننده این دارو نشان داده شده است، اگرچه که این بیماران ممکن است علائم نورولوژیک SLE را داشته باشند که ممکن است با علائم و عارضه عصبی ناشی از این دارو در چالش باشد. واکنش‌های انفوزیون شامل آنافیلاکسی از جمله واکنش‌های و عوارض جانبی این دارو است. برخی از بیماران ممکن ست علیه بلیموماب آنتی بادی تولید کنند و علائم کـلینیکی نـاشی از ایـن پـدیده هـنوز مشخص نیست.

درمان ترکیبی با DMARDها

مـطالعه‌ای در سـال ۱۹۹۸ نشـان داد کـه تـقریباً نـیمی از روماتولوژیست‌های آمریکای شمالی، در درمان آرتریت روماتوئید پیشرونده، درمان ترکیبی را به کار بردند و اکنون استفاده از ترکیب دارویی به میزان بیشتری مورد توجه قرار گـرفته است. تـرکیب DMARDها به‌طور منطقی می‌تواند برپایه مکانیسم عمل‌های تکمیلی باشد، بدون این که فارماکوکینتیک و عوارض آنها با هم همپوشانی داشته باشد.

وقـتی بـه درمـان زمـینه‌ای بـا مـتوترکسات، داروهـای سـیکلوسپورین، کـلروکین، هـیدروکسی کـلروکین، لفـلونوماید، اینفلکسی‌ماب، آدالیموماب، ریـتوکسی‌ماب و اتـانرسپت افـزوده می‌شود، اثربخشی بهبود می‌یابد. در مقابل، آزاتیوپرین، اورانوفین یا سولفاسالازین همراه با متوترکسات هیچ فایده درمانی اضافی ندارند.

در حالی‌که پیش‌بینی می‌شود درمان ترکیبی بـیشتر سـمی باشد ولی غالباً این طور نیست. درمان ترکیبی برای بیماران مبتلا

1 - muckk wells
2 - kilonacept
3 - BelimumaB

به آرتریت روماتوئید که به میزان کافی به تک درمانی جواب نمی‌دهند، یک قانون است.

داروهای گلوکوکورتیکوئیدی

فارماکولوژی عمومی کورتیکواستروئیدها از جمله مکانیسم عمل، فارماکوکینتیک و سایر کاربردها در فصل ۳۹ توضیح داده شده است.

کاربردها

کورتیکواستروئیدها در ۷۰-۶۰ درصد از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود. اثر آنها سریع و شگفت‌آور است. کورتیکواستروئیدها قادرند ظهور اروزیون‌های جدید استخوانی را آهسته سازند. ممکن است کورتیکواستروئیدها در تظاهرات جدی خارج مفصلی آرتریت روماتوئید، مثل پریکاردیت یا درگیری چشمی و یا دوره‌های تشدید بیماری تجویز شوند. در صورت نیاز به درمان طولانی‌مدت با پردنیزون نباید دوز روزانه آن از ۷/۵mg تجاوز نماید و همچنین این دوز باید به تدریج کاهش یابد. معمولاً درمان با کورتیکواستروئیدها به صورت یک روز در میان در آرتریت روماتوئید ناموفق است.

سایر بیماری‌های روماتیسمی که در آنها اثرات قوی ضدالتهاب کورتیکواستروئیدها ممکن است مفید باشد، شامل واسکولیت، SLE، گرانولوماتوز وگنر، آرتریت پسوروزیایس، آرتریت سلول غول‌آسا، سارکوئیدوز و نقرس است. تجویز کورتیکواستروئید درون مفصل، غالباً در برطرف نمودن علایم دردناک مفید است و در صورت موفقیت نسبت به افزایش دوز داروی سیستمیک ارجح است.

برخی از علائم RA به ویژه سفتی صبحگاهی و درد مفاصل به دنبال ریتم شبانه‌روزی، احتمالاً به واسطه افزایش سایتوکاین‌های التهابی در ابتدای صبح می‌باشد. نگرش‌های اخیر بکارگیری پرونیزون رها شده با تأخیر است. که در درمان درد و سفتی صبحگاهی ناشی از RA مصرف می‌شود. قرص‌های این دارو حاوی لایه بیرونی است که یک هسته فعال دارد. لایه بیرونی ظرف مدت ۴-۶ ساعت آب شده که سبب رها شدن پردنیزون می‌شود. مصرف دارو در ساعت ۹ تا ۱۰ سبب پالس کوچک پردنیزون در ساعت ۲ تا ۴ صبح شده و سایتوکاین التهابی صبح‌گاهی را کاهش می‌دهد. در دوزهای کم ۳ تا ۵ میلی‌گرم محور هیپوتالاموس هیپوفیز - آدرنال تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد.

عوارض جانبی

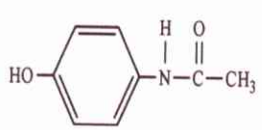
استفاده طولانی مدت از این داروها منجر به عوارض ناتوان‌کننده‌ای می‌شود که در فصل ۳۹ بحث می‌گردد. در بسیاری از این عوارض که در دوزهای روزانه کمتر ۷/۵mg پردنیزون اتفاق می‌افتد بحث وجود دارد اگرچه بسیاری از صاحب‌نظرات معتقدند که حتی ۳-۵mg روزانه نیز در صورت تجویز بلندمدت می‌تواند سبب این عوارض در افراد مستعد گردد.

■ سایر ضددردها

استامینوفن[1]، یکی از مهم‌ترین داروهایی است که در درد خفیف تا متوسط، وقتی اثر ضدالتهابی نیازی نباشد، مصرف می‌گردد. فناستین[2] پیش دارویی است که به استامینوفن متابولیزه می‌گردد، از متابولیت فعال خود پرعارضه‌تر است و کاربرد منطقی ندارد.

استامینوفن

استامینوفن، متابولیت فعال فناستین و پاسخگوی اثر ضددردی آن است. این دارو مهارکننده ضعیف COX-1 و COX-2 در بافت‌های محیطی است، بدون این که اثرات مشهود ضدالتهابی داشته باشد.



۱. **فارماکوکینتیک:** استامینوفن، به شکل خوراکی تجویز می‌گردد. جذب آن به سرعت خالی‌شدن معده وابسته است و حداکثر غلظت آن معمولاً در عرض ۶۰-۳۰ دقیقه حاصل می‌گردد. استامینوفن کمتر به پروتئین‌های پلاسما اتصال می‌یابد و به‌طور جزئی با آنزیم‌های میکروزومال کبدی متابولیزه و به سولفات و گلوکورونید استامینوفن تبدیل می‌شود که از نظر فارماکولوژی غیرفعال هستند (شکل ۵-۴ را ببینید). کمتر از ۵٪ بدون تغییر دفع می‌شود. متابولیت فرعی اما بسیار فعال (N - استیل - P - بنزوکینون) در دوزهای بالا اهمیت دارد چون برای کبد و کلیه بسیار سمی است (فصل ۴ را ببینید). نیمه عمر استامینوفن ۳-۲ ساعت بوده و به نسبت تحت تأثیر عملکرد کلیه قرار نمی‌گیرد. در

1- Acetaminophen
2- Phenacetin

دوزهای سمی یا بیماری کبدی، نیمه عمر به دو برابر یا بیشتر افزایش می‌یابد.

۲. **کاربردها:** اگرچه گفته می‌شود اثرات ضددرد و ضدتب آن معادل آسپیرین است، اما برخلاف آن اثر ضدالتهاب ندارد. این دارو تأثیری بر مقادیر اسید اوریک ندارد و فاقد ویژگی‌های مهارکنندگی پلاکت‌ها است. این دارو در دردهای خفیف تا متوسط مثل سردرد، درد عضلانی، دردهایی پس از زایمان و سایر مواردی که آسپیرین به عنوان ضددرد عمل می‌کند، به کار می‌رود استامینوفن به تنهایی در درمان شرایط التهابی، مانند آرتریت روماتوئید کافی نیست اگرچه ممکن است به عنوان کمک‌کننده ضددرد در درمان ضدالتهابی به کار رود. این دارو به عنوان ضددرد در بیمارانی که به آسپیرین حساسیت دارند یا تحمل آنها به سالیسیلات‌ها پایین است، برتری دارد. در بیماران هموفیلی و آنهایی که سابقه زخم معده دارند یا با آسپیرین دچار اسپاسم برونش می‌شوند، نسبت به آسپیرین برتری دارد. برخلاف آسپیرین، استامینوفن اثرات عوامل اوریکوزوریک را آنتاگونیزه می‌کند.

۳. **عوارض جانبی:** در دوزهای درمانی، گاه ممکن است افزایش خفیفی در آنزیم‌های کبدی بدون ایجاد زردی اتفاق بیفتد که با قطع دارو برگشت‌پذیر می‌باشد. در دوزهای بالاتر، گیجی، هیجان و عدم جهت‌یابی[1] نیز ممکن است. مصرف ۱۵g استامینوفن می‌تواند کشنده باشد، مرگ به علت عوارض شدید کبدی همراه با نکروز مرکزی لوب‌ها و گهگاه نکروز توبول کلیوی است (فصول ۴ و ۵۸ را ببینید).

۴. اطلاعات موجود بیانگر آن است که ۴ تا ۶ گرم استامینوفن سبب افزایش غیرطبیعی آزمایش‌های عملکرد کبدی می‌شود. دوزهای بالاتر از ۴-۶g/d توصیه نمی‌شود و حتی این دوز در افراد الکلی منع مصرف دارد. علایم فوری آسیب کبدی شامل تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکمی است. موارد آسیب کلیوی بدون آسیب کبدی حتی بعد از دوزهای معمولی استامینوفن اتفاق افتاده است. مسمومیت با دوزهای بالای آسپیرین قابل تحمل‌تر از مسمومیت با استامینوفن است. علاوه بر درمان‌های حمایتی، استفاده از گروه‌های سولفیدریل برای خنثی‌سازی متابولیت‌های سمی مفید است. استیل سیستئین برای این منظور به کار می‌رود (فصل ۵۸ را ببینید).

۵. کم‌خونی همولیتیک و مت‌هموگلوبینمی عوارض بسیار نادر هستند. نفریت بینابینی و نکروز پاپیلاری که از شکایات مهم فناستین است و همچنین خونریزی گوارشی دیده نشده است. در بیماران مبتلا به هرگونه بیماری کبدی با احتیاط مصرف گردد.

۶. **مقدار مصرف:** درد و تب حاد به‌طور مؤثر با ۳۲۵-۵۰۰mg، ۴ بار در روز و به ندرت نسبت کمتری در کودکان درمان می‌شود. امروزه توصیه می‌شود که مقدار مصرف در بزرگسالان از ۴ گرم در روز، در اغلب موارد، بیشتر شود.

کتورولاک[2]

کتورولاک، NSAIDای است که برای مصارف عمومی به ویژه به عنوان داروی ضد درد نه ضد التهاب (علی‌رغم دارابودن ویژگی های NSAIDها) به کار می‌رود. فارماکوکینتیک آن در جدول ۱-۳۶ وجود دارد. این دارو ضددرد مؤثری است و به‌طور موفقیت‌آمیزی در برخی شرایط دردهای بعد از جراحی خفیف تا متوسط جایگزین مرفین می‌شود. این دارو اغلب به صورت عضلانی یا وریدی تجویز می‌شود، اما فرمولاسیون خوراکی آن نیز در دسترس است. وقتی با اپیوئیدها مصرف شود دوز اپیوئید به ۵۰-۲۵ درصد، تقلیل می‌یابد. فرآورده چشمی آن در شرایط التهاب چشم کاربرد دارد. عوارض آن مشابه سایر NSAIDهاست، اگرچه عوارض کلیوی با مصرف طولانی‌مدت آن شایع‌تر است.

ترامادول

ترامادول یک ضد درد مؤثر بر سیستم عصبی مرکزی است که بطور ساختاری به اوپیوئیدها مشابه است اگرچه نالوکسان و سایر مسدودکننده‌های اوپیوئیدی تنها ۳۰ درصد اثرات ضد دردی ترامادول را مهار می‌کنند اما مکانیسم اثر این دارو شامل اثر بر هر دو نوع گیرنده‌های اوپیوئیدی و غیر اوپیوئیدی است. ترامادول اثرات ضد التهابی شاخصی ندارد. دارو برخی از اثرات خود را به واسطه افزایش رهاسازی ۵- هیدروکسی تریپتامین (5-HT) (مهار بازجذب نوراپی‌نفرین و 5-HT می‌باشد (فصل ۳۱ را ببینید)

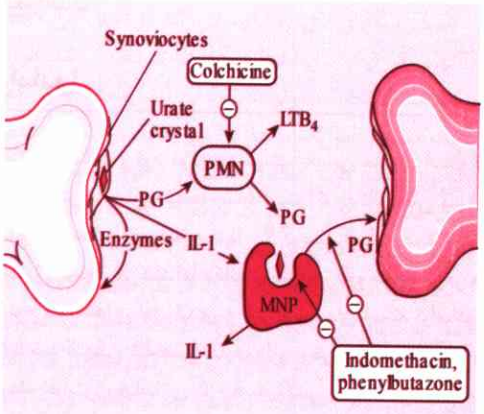
■ داروهای مورد استفاده در نقرس

نقرس یک بیماری متابولیک است که با حملات عودکننده آرتریت حاد ناشی از رسوب مونوسدیم اورات در مفاصل و غضروف‌ها تشخیص داده می‌شود. سنگ‌های اسید اوریکی ممکن است در کلیه‌ها هم ایجاد شود. نقرس معمولاً با غلظت

1- Disorientation
2- Ketorolac

سرمی بالای اسید اوریک (هیپراوریسمی) است. اسید اوریک ماده بسیار کم محلولی است که متابولیت اصلی پورین به شمار می‌رود. در اغلب پستانداران، اوریکاز اسید اوریک را به آلانتوئین که محلول‌تر است تبدیل می‌کند، ولی انسان‌ها فاقد این آنزیم‌اند. در حالی که دوره‌های بالینی نقرس با هیپراوریسمی همراهند، بیشتر افراد با هیپراوریسمی ممکن است هرگز بروز بالینی از رسوب کریستال اوراتی نداشته باشند.

هدف از درمان نقرس، برطرف نمودن حملات حاد نقرسی، پیشگیری از تشکیل سنگ‌های اوراتی و حملات عودکننده است. درمان آرتریت حاد نقرسی براساس دانسته‌های اخیر، از فیزیوپاتولوژی این بیماری شکل گرفته است، (شکل ۵-۳۶). نقرس بالینی وابسته به کمپلکسی از ماکرومولکول‌های پروتئینی است که NLRP3 نامیده می‌شود که فعال شدن IL-1 را تقویت می‌کند. کریستال‌های ادارات NLRP3 را تقویت می‌کند که سبب رها شدن پروستاگلاندین و آنزیم‌های لیزوزومی سلول‌های سینوویوسیت‌ها است. به واسطه جذب توسط این عوامل جاذب شیمیایی لکوسیت‌های چند هسته‌ای به مفاصل و فضای مفصلی مهاجرت نموده و فرآیند التهابی مفاصل را تکثیر می‌کنند در فاز آخر حمله نقرس، افزایش تعداد فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای



شکل ۵-۳۶. وقایع پاتوفیزیولوژیک در یک مفصل نقرسی، سینوویوسیت‌ها بلورهای اورات را فاگوسیت نموده و سپس میانجی‌های التهابی را ترشح می‌کنند که این میانجی‌ها موجب جذب لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار و فاگوسیت مونونوکلئار فعال می‌شوند. داروهای مؤثر در نقرس، فاگوسیتوز بلورها و همچنین رهاسازی میانجی‌های التهابی را از لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار (PMN) و ماکروفاژها (MNP) را مهار می‌کنند (PG= پروستاگلندین، IL-1= اینترلوکین -۱، LTB_4= لکوترین B_4).

(ماکروفاژها) به نظر کریستال‌های اوراتی را بلعیده و میانجی‌های التهابی بیشتری آزاد می‌کنند.

قبل از شروع درمان طولانی مدت نقرس با داروهای کاهنده اورات، بیمارانی که هیپراوریسیمی مرتبط با نقرس یا لیتیاز اوراتی دارند، باید از سایر بیمارانی که تنها مبتلا به هیپراوریسمی هستند، متمایز شوند. در افراد بی‌علامت ولی مبتلا به هیپراوریسمی، اثربخشی درمان داروی طولانی مدت، اثبات نشده است. در برخی افراد، مقادیر اوریک اسید ممکن است در تمام طول عمر بدون هیچ عارضه جانبی تا دو انحراف معیار از میانگین بیشتر باشد. بسیاری از داروهای مختلف در درمان نقرس حاد و مزمن استفاده می‌شوند اما عدم تمایل به مصرف این داروها همچنان در حال افزایش است. میزان تمایل و تبعیت در مصرف این داروها بسیار کم بوده و به میزان ۱۸ تا ۲۶ درصد به‌ویژه در افراد جوان گزارش شده است. شرکت‌های تولیدکننده بایستی از این نوع عدم پذیرش درمان از سوی بیمار آگاهی داشته باشند.

کلشی‌سین[1]

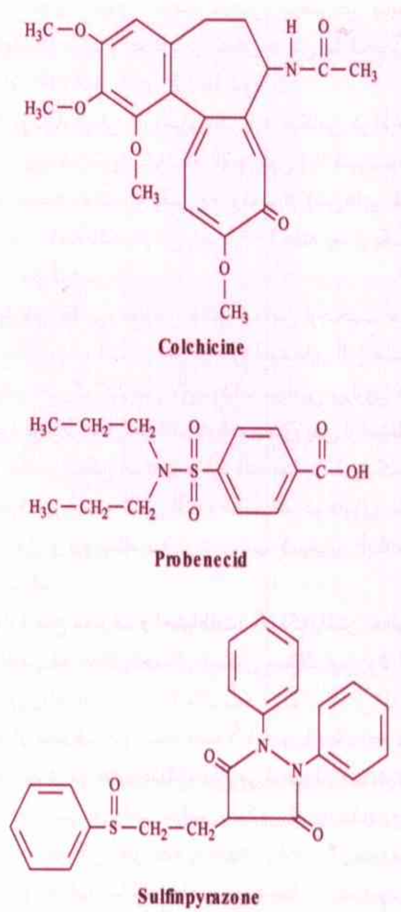
اگرچه اکنون NSAIDها نخستین خط درمان در نقرس حاد هستند، کلشی‌سین سال‌ها به عنوان درمان اولیه بوده است. کلشی‌سین آلکالوئیدی است که از زعفران پاییزه با نام علمی *Colchicum autumnale* جدا می‌شود. ساختمان شیمیایی این دارو در شکل ۶-۳۶ نشان داده شده است.

۱. **فارماکوکینتیک.** کلشی‌سین پس از تجویز خوراکی به سرعت جذب می‌شود و ظرف ۲ ساعت به مقدار حداکثر غلظت پلاسمایی خود می‌رسد. نیمه عمر حذفی آن در سرم ۹ ساعت است. متابولیت‌ها نیز از روده و ادرار دفع می‌شوند.

۲. **فارماکودینامیک.** کلشی‌سین درد و التهاب آرتریت نقرسی را در عرض ۲۴-۱۲ ساعت بدون تغییر در متابولیسم و حذف اورات‌ها و بدون اثرات ضددردی دیگر، برطرف می‌سازد. کلشی‌سین اثرات ضدالتهابی خود را با اتصال به توبولین (پروتئین درون سلولی) اعمال می‌کند و از این طریق مانع پلیمریزاسیون آنها به میکروتوبول‌ها شده و سرانجام مانع مهاجرت لکوسیت‌ها و فاگوسیتوز می‌گردد. این دارو همچنین از تشکیل لکوترین B_4 و $IL\text{-}1\beta$ جلوگیری می‌کند. بسیاری از عوارض جانبی کلشی‌سین به علت مهار پلیمریزاسیون توبولین و میتوز سلولی صورت می‌گیرد.

۳. **کاربردها.** با وجود این که کلشی‌سین از NSAIDها در

1- Colchicine



شکل ۶-۳۶. کلشی‌سین و داروهای اوریکوزوریک.

درمان نقرس اختصاصی‌تر است، اما NSAIDها (مثل ایندومتاسین و سایر NSAIDها [به جز آسپیرین]) به علت مشکل اسهال ناشی از مصرف کلشی‌سین، گهگاه در درمان نقرس حاد مصرف می‌شوند. اکنون کلشی‌سین برای مصرف بین حملات (دوره بین بحران) به منظور درمان طولانی‌مدت پروفیلاکسی (در دوزهای پایین) مصرف می‌شود و برای جلوگیری از حملات تب حاد مدیترانه‌ای مؤثر است. این دارو در آرتریت سارکوییدوزی و در سیروز کبدی فایده اندکی دارد (اگرچه این دارو را می‌توان به صورت وریدی داد، اما این راه تجویز تا سال ۲۰۰۹ توسط FDA به تأیید نرسیده است).

۴. **عوارض جانبی.** کلشی‌سین اغلب سبب اسهال و احیاناً تهوع، استفراغ و درد شکمی می‌شود. نکروز کبدی نارسایی حاد کلیوی، انعقاد منتشر داخل عروقی و تشنج نیز مشاهده می‌شود. کلشی‌سین به ندرت سبب از دست دادن مو و سرکوب مغز استخوان و نوریت محیطی، میوپاتی و در برخی موارد مرگ می‌شود. اصلی‌ترین عارضه جانبی در هنگام مصرف دارو به صورت وریدی مشاهده می‌شود.

۵. **مقدار مصرف.** برای پیشگیری (شایع‌ترین کاربرد)، دوز کلشی‌سین ۰/۶mg یک تا ۳ بار در روز است. برای خاتمه‌دادن به حمله نقرسی، دوز آغازین ۰/۶mg - یا ۱/۲mg و سپس ۰/۶mg هر دو ساعت تا برطرف‌شدن درد و یا بروز تهوع و اسهال است. یک رژیم درمانی با ۱/۲ میلی‌گرم در شروع و به دنبال آن یک دوز ۰/۶ میلی‌گرم به اندازه درمان‌های با دوزهای بالاتر که قبلاً ذکر شد، مؤثر است. عوارض جانبی با رژیم درمانی با دوز کم، کمتر بود. FDA، در سال ۲۰۰۸، به دلیل عوارض جانبی فرآورده‌های داخل وریدی حاوی کلشی‌سین که بالقوه تهدیدکننده حیات هستند، تقاضای توقف استفاده از آن در آمریکا را مطرح کرد. از این‌رو مصرف داخل وریدی کلشی‌سین پیشنهاد نمی‌گردد.

در سال ۲۰۰۹ FDA کلشی‌سین را برای درمان نقرس حاد به تأیید رساند که امکان ورود کلسی‌ریس (یک نام تجاری کلشی‌سین) را به‌طور اختصاصی به بازار امریکا فراهم کرد. به‌طور کلی کلشی‌سین نسبت به کلسی‌ریس در سرتاسر دنیا به صورت اشکال ژنریک بیشتر در دسترس است.

NSAIDها در نقرس

ایندومتاسین و سایر NSAIDها، علاوه بر مهار پروستاگلندین سنتاز، فاگوسیت‌کردن بلورهای اوراتی را نیز مهار می‌کنند. آسپیرین به دلیل احتباس کلیوی اسید اوریک در دوزهای پایین (کمتر یا مساوی با ۲/۶ میلی‌گرم در روز)، استفاده نمی‌شود. در دوزهای بالاتر از ۳/۶ گرم در روز، این دارو دفع ادراری اسید اوریک را افزایش می‌دهد. ایندومتاسین به‌طور شایع به عنوان درمان آغازین نقرس جایگزین کلشی‌سین شده است. در نقرس حاد ۵۰mg، ۳ بار در روز تجویز می‌شود؛ وقتی پاسخی ایجاد می‌گردد، دوز به ۲۵mg، ۳ بار در روز تقلیل داده می‌شود که به مدت ۷-۵ روز ادامه می‌یابد.

تمام NSAIDهای دیگر به جز آسپیرین، سالیسیلات‌ها و تولمتین، به‌طور موفق در درمان حملات حاد نقرسی به کار

می‌روند. اکساپروزین[1] که کاهنده اسید اوریک سرمی است، از لحاظ تئوری انتخاب خوبی است؛ این عوامل همچون داروهای قدیمی‌تر، مؤثر و بی‌خطر هستند.

عوامل دفع‌کننده اسید اوریک

پروبنسید[2] و **سولفین پیرازون**[3] داروهای دفع‌کننده اسید اوریکی[4] هستند که برای کاهش ذخیره اورات بدن در بیمارانی که نقرس شنی[5] دارند یا در کسانی که حملات متناوب نقرسی افزایش یافته است، به کار می‌رود. در بیماری که مقادیر زیادی از اسید اوریک دفع می‌کنند، نباید این عوامل را به کار برد. لسینوراد (RDEA59A) یک عامل اوریکوزاوریک جدید است در فاز ۳ کارآزمایی بالینی است.

۱. **شیمی و فارماکوکینتیک:** داروهای اوریکوزوریک، اسیدهای آلی (شکل ۶–۳۶) هستند و در جایگاه‌های انتقال آنیون در توبول کلیوی عمل می‌نمایند (فصل ۱۵ را ببینید). پروبنسید، به‌طور کامل از توبول‌های کلیه بازجذب می‌شود و با نیمه عمر سرمی ۸–۵ ساعت به آرامی متابولیزه می‌گردد. سولفین پیرازون یا مشتق فعال هیدروکسیله شده، آن به سرعت از کلیه‌ها دفع می‌گردد. حتی طول مدت اثرات تجویز خوراکی آن به اندازه‌ای است که یک یا دو بار در روز تجویز می‌شود.

۲. **فارماکودینامیک:** اسید اوریک، آزادانه در گلومرول‌ها فیلتر می‌شود. شبیه بسیاری از اسیدهای ضعیف، بازجذب و ترشح آن در قسمت میانی (S_2) توبول ابتدایی انجام می‌گیرد. داروهای اوریکوزوریک ـ پروبنسید، سولفین پیرازون و دوزهای بالای آسپیرین ـ این جایگاه‌های انتقال فعال را به گونه‌ای تحت تأثیر قرار می‌دهند که بازجذب خالص اسید اوریک در توبول ابتدایی کاهش یابد. به دلیل این که آسپیرین در دوزهای روزانه کمتر از ۲/۶g، سبب احتباس اسید اوریک با مهار ناقل ترشحی می‌شود، این دارو نباید به عنوان ضددرد در بیماران مبتلا به نقرس به کار رود. ترشح سایر اسیدهای خفیف (مثل پنی‌سیلین) نیز بر اثر عوامل اوریکوزوریک کاهش می‌یابد.

۳. اگر دفع ادراری اسید اوریک افزایش یابد، اندازه ذخیره اورات کاهش می‌یابد، اگرچه غلظت پلاسمایی به میزان زیادی کم نمی‌شود. در بیمارانی که به‌طور رضایت‌بخشی پاسخ می‌دهند، شن‌های (توفوس‌های) ناشی از رسوب اورات با بهبود آرتریت و رسوب اورات در استخوان‌ها، جذب خواهند شد. افزایش دفع اسید اوریک عامل مستعدکننده تشکیل سنگ‌های کلیوی است. بنابراین حجم ادرار باید بالا نگهداشته شود و حداقل در ابتدای درمان با تجویز مواد قلیایی pH ادرار بالای ۶ حفظ شود.

۴. **کاربردها:** درمان اوریکوزوریک باید هنگامی در افراد دافع اسید اوریک شروع شود که آلوپورینول (یا فبوکسوستات، منع مصرف داشته باشد یا وقتی که توفوس‌ها (شن‌های نقرسی) حضور داشته باشد. درمان باید تا ۳–۲ هفته بعد از یک حمله حاد آغاز گردد.

۵. **عوارض جانبی:** عوارض جانبی اساس ارجحیت عوامل اوریکوزوریک نیستند. هر دو دارو اسیدهای آلی هستند که سبب تحریک گوارشی می‌شود اما سولفین پیرازون در این مورد فعال‌تر عمل می‌کند. بثورات جلدی پس از استفاده هر دو ترکیب ممکن است به وجود آید. سندرم نفروتیک بعد از مصرف پروبنسید اتفاق افتاده است. هر دو داروی سولفین پیرازون و پروبنسید به‌ندرت سبب کم‌خونی آپلاستیک می‌شوند.

۶. **موارد منع مصرف و احتیاطات:** بالا نگهداشتن حجم ادرار تا جایی که حداقل احتمال تشکیل سنگ می‌رود، امری ضروری است.

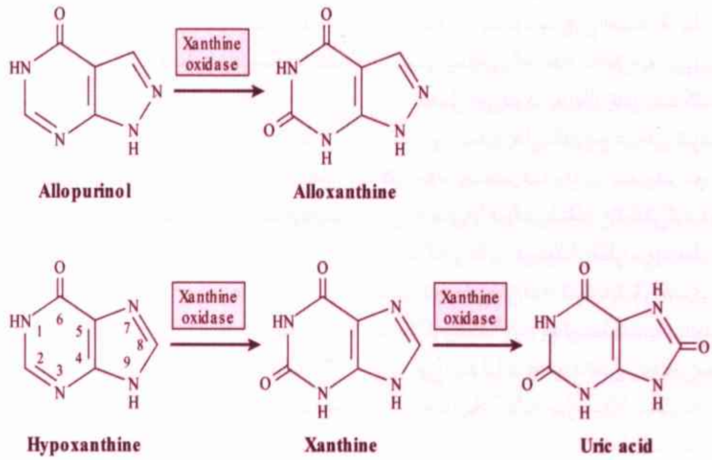
۷. **مقدار مصرف:** پروبنسید معمولاً در دوز ۰/۵g/d به صورت خوراکی در دوزهای جداگانه آغاز می‌شود و تا ۱g/d در طی ۱ هفته افزایش می‌یابد. سولفین پیرازون با دوز ۲۰۰mg/d به صورت خوراکی آغاز شده و ۸۰۰–۴۰۰mg/d پیش می‌رود. این دوزها باید جداگانه بوده و همراه غذا مصرف شود (برای جلوگیری از اثرات گوارشی).

آلوپورینول[6]

درمان مراقبتی ارجح و استاندارد نقرس در دوره بین دوره‌های حاد، آلوپورینول است که با مهار گزانتین اکسیداز، اسید اوریک کل بدن را کاهش می‌دهد.

۱. **شیمی و فارماکوکینتیک:** ساختمان آلوپورینول به صورت ایزومری از هیپوگزانتین در شکل ۷–۳۶ نشان داده شده است. تقریباً ۸۰ درصد آلوپورینول پس از تجویز خوراکی جذب می‌شود و نیمه عمر آن در سرم ۲–۱ ساعت است. شبیه اسید اوریک، آلوپورینول خودش بر اثر گزانتین اکسیداز متابولیزه می‌شود و نتیجه آن ترکیبی به نام اگزانتین است که

1- Oxaprozin
2- Probensid
3- Sulfinpyrazone
4- Uricosuric
5- Tophaceous gout
6- Allopurinol



شکل ۷-۳۶. مهار سنتز اسید اوریک توسط آلوپورینول. زیرا آلوپورینول و آلوکسانتین گزانتین اکسیداز را مهار می‌کند.

ظرفیت مهار گزانتین اکسیداز را حفظ کرده است. طول مدت عملکرد آن به قدری است که آلوپورینول به صورت ۱ بار در روز داده می‌شوند.

۲. **فارماکودینامیک:** پورین‌های موجود در رژیم غذایی منابع مهم اسید اوریک نیستند. مقدار زیادی از پورین‌ها، توسط اسیدهای آمینه، فرمات و دی‌اکسیدکربن در بدن تشکیل می‌شوند. ریبونوکلئوتیدهای پورینی که وارد اسیدهای نوکلئیک نمی‌شوند و مشتقات تجزیه اسید نوکلئیک به گزانتین یا هیپوگزانتین تبدیل می‌شوند و سپس اکسید شده و به اسید اوریک مبدل می‌گردند (شکل ۷-۳۶). آلوپورینول مانع از انجام مرحله آخر می‌شود و در نتیجه سطح پلاسمایی اورات تنزل کرده و بار اوراتی کاهش می‌یابد، سرانجام گزانتین و هیپوگزانتین محلول افزایش می‌یابند.

۳. **کاربردها:** آلوپورینول اغلب به عنوان داروی خط اول در درمان نقرس مزمن در دوره بین حملات مصرف شده و همچون داروهای اوریکوزوریک هدف آن طولانی کردن دوره بین حمله‌های حاد می‌باشد مصرف آن اگرنه تا آخر عمر بلکه به مدت چندین سال به‌طول می‌انجامد. آلوپورینول غالباً اولین دارویی است که برای کاهش اورات استفاده می‌شود. وقتی درمان با آلوپورینول آغاز می‌گردد، کلشی‌سین یا یک NSAID نیز باید تا رسیدن غلظت سرمی اسید اوریک به حد طبیعی یا پایین‌تر از ۶mg/dL مصرف گردد. مصرف آن می‌تواند ۶ ماه و در صورت نیاز به مدت بیشتری ادامه یابد. پس از آن، می‌توان مصرف کلشی‌سین یا NSAID را قطع نمود در حالی که مصرف آلوپورینول ادامه می‌یابد.

۴. **عوارض جانبی:** علاوه بر تشدید نقرس (دلیل مصرف همزمان کلشی‌سین با NSAIDsها) عدم تحمل گوارشی شامل تهوع، استفراغ و اسهال ممکن است اتفاق بیفتد. نوریت محیطی و واسکولیت نکروزکننده، سرکوب اجزای مغز استخوان و به ندرت کم‌خونی آپلاستیک ممکن است رخ دهد. عوارض کبدی و نفریت بینابینی گزارش شده است. واکنش حساسیتی پوستی با ضایعات خارش‌دار ماکولوپاپولار در ۳٪ از بیماران دیده شده است. موارد جداگانه‌ای از درماتیت اکسفولیاتیو گزارش شده است. در موارد بسیار نادر، آلوپورینول به عدسی چشم متصل شده و کاتاراکت ایجاد می‌کند.

۵. **تداخلات و احتیاطات:** وقتی پورین‌های شیمی درمانی (مثل آزاتیوپرَین) همراه با آلوپورینول داده می‌شوند دوز آنها باید در حدود ۷۵٪ کاهش یابد. آلوپورینول ممکن است اثر سیکلوفسفاماید را نیز افزایش دهد. آلوپورینول متابولیسم پروبنسید و ضدانعقادهای خوراکی را مهار می‌کند و ممکن است غلظت آهن کبدی را افزایش دهد. ایمن بودن در کودکان و در طی بارداری هنوز اثبات نشده است.

۶. **مقدار مصرف:** دوز اولیه آلوپورینول ۱۰۰-۵۰mg/d است. این مقدار بایستی تا وقتی سطح سرمی اسید اوریک زیر

6mg/dL است افزوده شود و معمولاً تا ۳۰۰-۴۰۰mg/d پیش می‌رود ولی نباید به این دوز نیز محدود شود. مقادیر مصرف زیاد به میزان ۸۰۰ میلی‌گرم در روز نیز ممکن است مورد نیاز باشد.

چنان که پیشتر ذکر شد کلشی‌سین یا NSAID باید در طی اولین هفته درمان با آلوپورینول برای جلوگیری از حملاتِ آرتریت نقرسی که گاه اتفاق می‌افتد، داده شود.

فبوکسوستات[1]

فبوکسوستات یک مهارکننده غیرپورینی گزانتین اکسیداز است و در فوریه سال ۲۰۰۹ از طرف FDA تأیید شده است.

۱. **فارماکوکینتیک:** فبوکسوستات، بیش از ۸۰٪ جذب خوراکی دارد. غلظت حداکثر تقریباً در عرض یک ساعت به دست می‌آید. نیمه عمر آن ۴ تا ۱۸ ساعت بوده و مقادیر مصرف یک بار در روز آن مؤثر می‌باشد. در کارآزمایی‌های بالینی فبوکسوستات در کبد به شدت متابولیزه می‌شود. همه دارو و متابولیت‌های آن در ادرار ظاهر می‌شوند، هر چند کمتر از ۵٪ به شکل بدون تغییر دفع می‌گردد.

۲. **فارماکودینامیک:** فبوکسوستات، یک مهارکننده قوی و انتخابی گزانتین اکسیداز است که در نتیجه موجب کاهش تولید گزانتین و اسید اوریک می‌گردد. سایر آنزیم‌های دخیل در متابولیسم پورین و پیریمیدین تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند. فبوکسوستات در کاهش دادن سطح اورات سرم در دوز ۸۰mg/d یا ۱۲۰mg/d مؤثرتر از آلوپورینول در دوز استاندارد روزانه ۳۰۰mg، است. این اثر کاهنده اورات، صرف نظر از علت هیپراوریسمی (تولید بیش از حد یا دفع ناکافی) در نظر گرفته می‌شود.

۳. **کاربردها:** فبوکسوستات در دوز ۴۰، ۸۰ و ۱۲۰ میلی‌گرمی برای درمان هایپراوریسمی نقرس مزمن تأیید شده است. اگرچه به نظر می‌رسد که این دارو نسبت به آلوپورینول در درمان کاهندگی اورات مؤثرتر است اما مقادیر مصرف آلوپورینول تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز محدود شده است اما بنابراین بیانگر مقادیر واقعی در رژیم‌های به کار رفته در بالین نیست تاکنون مقادیر مصرف با اثربخشی برابر در مورد آلوپورینول و فبوکسواستات ناشناخته است.

۴. **عوارض جانبی:** همان طور که در رابطه با آلوپورینول گفته شد، درمان پیشگیرانه با کلشی‌سین یا داروهای NSAID، برای جلوگیری از حملات نقرس در ابتدای درمان باید انجام شود. شایع‌ترین عارضه ناخواسته، اختلالات عملکرد کبدی، اسهال، سردرد و تهوع است. به نظر می‌رسد فبوکسوستات در بیمارانی که عدم تحمل به آلوپورینول دارند به خوبی تحمل می‌شود. به نظر نمی‌رسد که سبب افزایش خطرات بروز بیماری‌های قلبی و عروقی شود.

۵. **مقادیر مصرف:** مقادیر مصرف توصیه شده برای آغاز درمان با فبوکسوستات ۴۰ میلی‌گرم در روز است. با توجه به نگرانی‌های موجود از نظر بروز حوادث قلبی و عروقی در کارآزمایی، FDA تنها ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم را توصیه می‌کند. اگرچه که این دارو توسط کبد به متابولیت غیرفعالی متابولیزه می‌شود اما هیچگونه تعدیل مقادیر مصرف در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه مورد نیاز نیست.

پگلوتیکاز[2]

پگلوتیکاز داروی جدید کاهنده اورات است که از سوی FDA در سپتامبر سال ۲۰۱۰ و به منظور درمان نقرس مزمن مقاوم به درمان X به تأیید رسیده است.

۱. **شیمی:** پگلوتیکاز اوریکاز نوترکیب پستانداران است که به صورت کووالانت به متوکسی پلی‌اتیلن گلیکول (mPEG) متصل شده که نیمه عمر دارو را افزایش داده و پاسخ‌های ایمونوژنیک را کاهش می‌دهد.

۲. **فارماکوکینتیک و مقادیر مصرف:** دوز توصیه شده برای پگلوتیکاز ۸ میلی‌گرم هر ۲ هفته و به صورت انفوزیون وریدی است. پگلوتیکاز داروی سریع‌الاثر وریدی است که سبب کاهش سطح اسید اوریک ظرف مدت ۲۴ تا ۷۲ ساعت می‌شود. نیمه عمر آن از محدود ۶/۴ تا ۱۳/۸ دوز است. چندین مطالعه نشان داده‌اند که کلیرانس PEG ـ اوریکاز (میانگین ۱۱ روز) به علت پاسخ آنتی‌بادی در مقایسه با PEG ـ اوریکاز افرادی که از نظر آنتی‌بادی منفی تغییر (میانگین ۱۶/۱ دوز) بسیار کمتر است.

۳. **فارماکودینامیک:** آنزیم اورات اکسیداز که اسید اوریک را به آلانتوئین تبدیل می‌کند در انسان و برخی از پریمات‌های پیشرفته حضور ندارد. این دارو به شدت محلول بوده و به راحتی توسط کلیه دفع می‌شود. نشان داده شده که پگلوتیکاز در دوزهای ۴ تا ۱۲ میلی‌گرم سطح اورات به مدت ۲۱ روز در مقادیر حفظ می‌کند و امکان تجویز IV آن را به صورت هر ۲ هفته فراهم می‌کند. پگلوتیکاز در درمان هایپراوریسمی علامتی مصرف نمی‌شود.

1- Febuxostat

2-PEGLOTICASE

۴. عـوارض جـانبی: حملات نقرس ممکن است در درمان پگلوتیکاز به ویژه در ۳ تا ۶ ماه نخست درمان بروز کند که نیاز به پروفیلاکسی با NSAIDsها و یا کلشی‌سین را ضروری می‌سازد. تعداد زیادی از بیماران پاسخ‌های ایمنی را به پگلوتیکاز نشان می‌دهند. وجود آنتی‌بادی ضد پگلوتیکاز همراه با کاهش نیمه عمر، از بین رفتن پاسخ دارویی و افزایش سطح اورات و افزایش واکنش‌های آنافیلاکسی و ناشی از انفوزیون خواهد بود. آنافیلاکسی در ۶ تا ۱۵ درصد از بیماران دریافت‌کننده پگلیوتیکاز رخ می‌دهد. مانیتورینگ اسیداوریک پلاسمایی به همراه افزایش سطح و تولید آنتی‌بادی‌ها، امکان تجویز بی‌خطرتر دستیابی و کارآیی بهتر دارو را فراهم می‌کند. به علاوه سایر عوامل کاهنده اورات بایستی در مصرف همزمان اجتناب شوند تا کارآیی پگلوتیکاز کاهش نیابد، نفرولیتیازیس، آترالژی، اسپاسم عضلانی، سردرد، آنمی و تهوع ممکن است در مصرف این دارو رخ دهد. سایر عوارض جانبی که کمتر رخ می‌دهد. شامل عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی ادم محیطی عفونت دستگاه ادراری و اسهال می‌شود. نگرانی‌هایی از جهت وجود کم‌خونی همولیتیک در بیماران با نقص عملکرد گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز وجود دارد زیرا تشکیل پراکسید هیدروژن توسط اوریکاز فعال شده و سبب کم‌خونی می‌شود لذا مصرف پگلوتیکاز در این بیماران ممنوع است.

گلوکوکورتیکوئیدها

کورتیکوستروئیدها گاهی در درمان نقرس شدید علامتدار، بسته به درجه درد و التهاب، به صورت داخل مفصلی، سیستمیک، یا راه‌های زیرجلدی، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

متداول‌ترین شکل خوراکی دارو پردنیزون است. دوز پیشنهادی ۵۰-۳۰ میلی‌گرم در روز برای مدت ۲-۱ روز بوده که ظرف ۱۰-۷ روز به تدریج قطع می‌شود. در صورتی که بیمار قادر به مصرف خوراکی داروها نباشد، تزریق داخل مفصلی تریامسینولون استوناید، ۱۰ میلی‌گرم (مفاصل کوچک)، ۳۰ میلی‌گرم (مچ، قوزک، آرنج) و ۴۰ میلی‌گرم (زانو) انجام می‌شود.

مهارکننده‌های اینترلوکین ۱

داروهای مؤثر بر اینترلوکین ۱، مانند آناکین‌را، کاناکینوماب[1] و ریلوناسیپت[2]، برای بررسی در درمان نقرس، مورد تحقیق قرار گرفته‌اند. هر چند اطلاعات در حال حاضر محدود بوده و این مورد استفاده هنوز در مراحل تحقیقاتی قرار دارد. اگرچه این اطلاعات محدود است اما این داروها درمان جایگزینی را برای نقرس حاد در بیمارانی که به صورت سنتی به NSAIDsها و یا کلشی‌سین پاسخ نمی‌دهند و یا این داروها در آنها منع مصرف دارد، مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کند که کاناکینوماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد $IL\text{-}1\beta$ است می‌تواند سبب بهبود سریع و پایدار درد در دوزهای ۱۵۰ میلی‌گرم به صورت زیرجلدی شود هنگامی که درمان کاهش اورات آغاز می‌شود این داروها همچنین در پیشگیری از درمان flare ناشی از نقرس به کار می‌رود.

پاسخ مطالعه مورد

این بیمار به مدت ۱ سال علائم خود را به خوبی کنترل نموده اما در حال حاضر flare طولانی مدتی دارد که نه تنها بیانگر flare گذرا بلکه تشدید بیماری است. علاوه بر یافته‌های پزشک و اندازه‌گیری واکنشگرهای فاز حاد نظیر سرعت سدیمانتاسیون و یا پروتئین C- واکنشگر[3] منطقی به نظر می‌رسد تا رادیوگرافی از مفاصل دست و پاها تهیه شده و آسیب به آنها بررسی شود. با فرض وجود چنین آسیب‌های در مفاصل مناسب‌ترین راهبرد ترکیب DMARDsهای غیربیولوژی (برای مثال افزودن سولفاسالازین و هیدروکسی کلروکین) با افزودن داروهای بیولوژیک معمولاً مهارکننده‌های فاکتور نکروزدهنده تومور است. پیگیری درمان بایستی هر ۱ تا ۳ ماه و به منظور ارزیابی پاسخ‌ها و سمیت‌ها صورت پذیرد. عوارض ناخواسته شامل افزایش خطر عفونت، احتمال بروز لنفوم و غیرطبیعی شدن کشت‌های کبدی و یا هماتولوژیک نیازمند احتیاط می‌باشد. تغییر داروها هر ۳ تا ۶ ماه تا دستیابی به کنترل کامل بیماری، و پیگیری مستمر به منظور کنترل کامل بیماری نیز بایستی صورت پذیرد.

1- Canakinumab
2- Rilonacept
3- C- reactive protein

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS	
Aspirin, acetylsalicylic acid	Generic, Easprin, others
Bromfenac	Prolensa, Bromday
Celecoxib	Celebrex
Choline salicylate	Various
Diclofenac	Generic, Cataflam, Voltaren
Diflunisal	Generic, Dolobid
Etodolac	Generic, Lodine
Fenoprofen	Generic, Nalfon
Flurbiprofen	Generic, Ansaid, Ocufen (ophthalmic)
Ibuprofen	Generic, Motrin, Rufen, Advil (OTC), Nuprin (OTC), others
Indomethacin	Generic, Indocin
Ketoprofen	Generic, Orudis
Magnesium salicylate	Doan's Pills, Magan, Mobidin
Meclofenamate sodium	Generic
Mefenamic acid	Generic, Ponstel
Meloxicam	Generic, Mobic
Nabumetone	Generic
Naproxen	Generic (OTC), Naprosyn, Anaprox, Aleve (OTC)
Oxaprozin	Generic, Daypro
Piroxicam	Generic, Feldene
Salsalate, salicylsalicylic acid	Generic, Disalcid
Sodium salicylate	Generic
Sodium thiosalicylate	Generic, Rexolate
Sulindac	Generic, Clinoril
Suprofen	Profenal (Ophthalmic)
Tolmetin	Generic, Tolectin
DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS	
Abatacept	Orencia
Adalimumab	Humira
Anakinra	Kineret
Auranofin	Ridaura
Aurothioglucose	Solganal
Belimumab	Benlysta
Canakinumab	Ilaris
Certolizumab	Cimzia
Cyclophosphamide: see Chapter 54	Generic, Cytoxan
Cyclosporine: see Chapter 55	Generic, Sandimmune
Etanercept	Enbrel
Gold sodium thiomalate	Generic, Aurolate
Golimumab	Simponi
Infliximab	Remicade
Leflunomide	Generic, Arava
Methotrexate	Generic, Rheumatrex
Mycophenolate mofetil	see Chapter 55
Penicillamine	Cuprimine, Depen
Rilonacept	Arcalyst
Rituximab	Rituxan
Sulfasalazine	Generic, Azulfidine
Tocilizumab	Actemra
Tofacitinib	Xeljanz
ACETAMINOPHEN	
Acetaminophen	Generic, Tylenol, Tempra, Panadol, Acephen, others
Ketorolac tromethamine	Generic, Toradol
Tramadol	Ultram
DRUGS USED IN GOUT	
Allopurinol	Generic, Zyloprim
Colchicine	Generic[a], Colchrys
Febuxostat	Uloric
Pegloticase	Krystexxa
Probenecid	Generic
Sulfinpyrazone	Generic, Anturane

[a]Outside the USA

بخش هفتم: داروهای غدد درون‌ریز

فصل

۳۷ هورمون‌های هیپوتالاموسی و هیپوفیزی

مطالعه مورد

پسر سه ساله [به طول قد ۸۵ سانتی‌متر منهای ۳ انحراف معیار (SD)، وزن ۱۳ کیلوگرم] مبتلا به کوتاهی مراجعه می‌کند. مرور تاریخچه بیمار و نمودار رشد وی بیانگر وزن طبیعی و طول قد طبیعی در حین تولد می‌باشد. اما کاهش رشد وی از ۶ ماه پیش آغاز شده است. معاینات بالینی کوتاهی قد و چاقی عمومی ملایمی را نشان می‌دهد. معاینات ناحیه تناسلی نشان می‌دهد که بیضه‌ها پایین آمده اما کوچک می‌باشند. طول فالیک 2SD- است. ارزیابی‌های آزمایشگاهی بیانگر کاهش هورمون رشد (GH) بوده و سن استخوان ۱۸ ماه کمتر از حد معمول است. بیمار با دوز ۴۰ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز از هورمون رشد نوترکیب به صورت زیرجلدی شروع به درمان می‌کند. یک سال پس از درمان سرعت رشد وی از ۵ سانتی‌متر در سال به ۱۱ سانتی‌متر در سال افزایش می‌یابد. چه دوزی از GH رشد را در کودکان تحریک می‌کند؟ چه کمبودهایی از سایر هورمون‌ها برای بررسی در معاینه بالینی بیمار پیشنهاد می‌شود؟ تجویز چه مکمل هورمونی در این بیمار ضروری به نظر می‌رسد؟

کنترل متابولیسم، رشد و تولید مثل از طریق همراهی دستگاه‌های عصبی و هورمونی مستقر در هیپوتالاموس و غدهٔ هیپوفیز صورت می‌گیرد. هیپوفیز حدود ۰/۶ گرم وزن دارد و در قاعده مغز و در زین‌ترکی استخوانی[1] در نزدیکی کیاسمای بینایی و سینوس کاورنوس[2] قرار گرفته است. هیپوفیز شامل لوب پیشین (آدنوهیپوفیز یا هیپوفیز غده‌ای) و لوب پسین (نوروهیپوفیز یا هیپوفیز عصبی) است (شکل ۱-۳۷). این غده از بالا دارای ساقه‌ای حاوی رشته‌های عصبی، ترشحی و رگ‌های خونی (شامل دستگاه سیاهرگی باب که هیپوتالاموس را ترک کرده و هیپوفیز را خونرسانی می‌کند)، می‌باشد. دستگاه سیاهرگی باب، هورمون‌های تنظیمی کوچک را (شکل ۱-۳۷ و جدول ۱-۳۷) از هیپوتالاموس به هیپوفیز قدامی حمل می‌کند.

هورمون‌های لوب خلفی در هیپوتالاموس ساخته می‌شوند و از طریق رشته‌های عصبی ترشحی موجود در پایهٔ هیپوفیز به لوب خلفی منتقل می‌شوند، یعنی جایی که به درون گردش خون آزاد می‌گردند.

داروهایی که اثرات هورمون‌های هیپوتالاموسی و هیپوفیزی را تقلید یا مهار می‌کنند، دارای کاربردهای فارماکولوژیک در سه جنبهٔ اولیه هستند: ۱) به عنوان درمان جایگزین برای حالات کمبود هورمونی ۲) به عنوان آنتاگونیست‌هایی برای بیماری‌های

1- Sella turnica

2- Sinus cavernous

حاصل از بیش تولید هورمون‌های هیپوفیزی ۳) به عنوان ابزار تشخیصی برای شناسایی انواع ناهنجاری هورمونی.

■ هیپوفیز قدامی، هورمون‌ها و تنظیم‌کننده‌های هیپوتالاموسی آنها

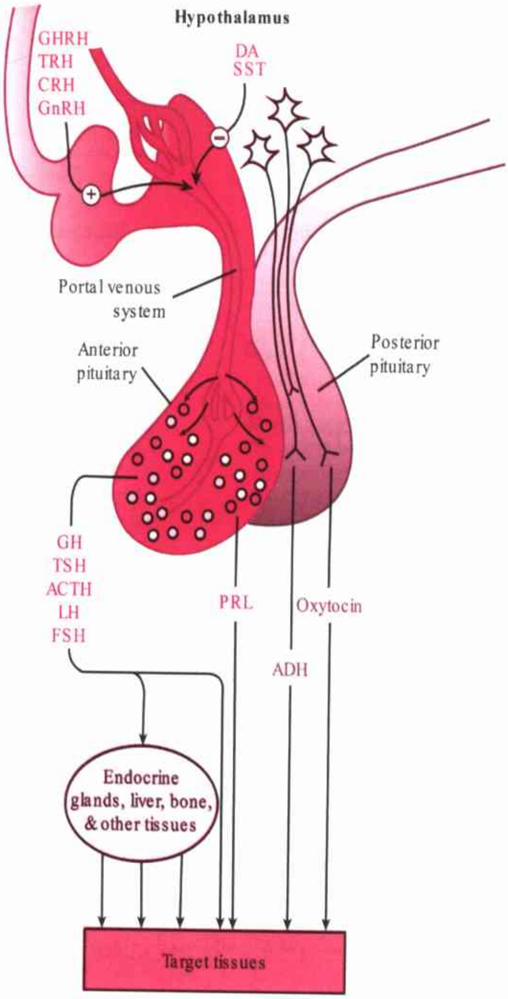
همهٔ هورمون‌های تولید شده به هیپوفیز قدامی به‌جز پرولاکتین (PRL)، اجرای کلیدی در دستگاه‌هایی هستند که تنظیم هورمون‌های تولیدی و فاکتورهای اتوکرین ـ پاراکرین حاصل از غدد درون‌ریز و سایر بافت‌های محیطی را بر عهده دارند و عملکردهای تنظیمی حساسی را اجرا می‌کنند. در این دستگاه‌ها، ترشح هورمونی هیپوفیز تحت کنترل هورمونی هیپوتالاموس است. هر دستگاه یا محور غده‌ای هیپوتالاموس ـ هیپوفیز درون‌ریز، فرصت‌های زیادی را برای تنظیم عصبی، هورمونی اعمال پیچیدهٔ رشد، متابولیسم، تمایز و تولید مثل فراهم می‌آورد.

گیرنده‌های هورمونی هیپوفیز قدامی و هیپوتالاموس

هورمون‌های هیپوفیز قدامی را می‌توان براساس ساختمان هورمون و انواع گیرنده‌هایی که فعال می‌کنند، طبقه‌بندی کرد. **هورمون رشد**[1] (GH) و **پرولاکتین**[2]، هورمون‌های پروتئینی تک‌زنجیره‌ای هستند که تشابه ساختمانی قابل توجهی با

مخفف‌ها

ACTH	هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (کورتیکوتروپین)
CRH	هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین
FSH	هورمون تحریک‌کننده فولیکول
GH	هورمون رشد
GHRH	هورمون آزادکننده هورمون رشد
GnRH	هورمون آزادکننده گونادوتروپین
hCG	گنادوتروپین جفتی انسانی
hMG	گنادوتروپین منوپوزال انسانی
IGF	فاکتور رشد شبه انسولینی
LH	هورمون ایجادکننده جسم زرد
PRL	پرولاکتین
rhGH	هورمون رشد انسانی نوترکیب
SST	سوماتوستاتین
TRH	هورمون آزادکننده تیروتروپین
TSH	هورمون تحریک‌کننده تیروئید (تیروتروپین)



شکل ۱-۳۷. دستگاه درون‌ریز هیپوتالاموس ـ هیپوفیز. هورمون‌هایی که از هیپوفیز قدامی ترشح می‌شوند، بجز پرولاکتین، سبب تحریک تولید هورمون‌ها از غدد درون‌ریز محیطی یا کبد و یا سایر بافت‌ها می‌شوند. پرولاکتین و هورمون‌هایی که از هیپوفیز خلفی (وازوپرسین و اکسی‌توسین) ترشح می‌شوند، به‌طور مستقیم بر بافت‌های هدف، اثر می‌گذارند. عوامل هیپوتالاموس آزادسازی هورمون‌های هیپوفیز قدامی را تنظیم می‌کنند. ACTH= آدرنوکورتیکوتروپین؛ ADH= هورمون ضد ادراری [وازوپرسین]؛ CRH= هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین؛ DA= دوپامین؛ FSH= هورمون محرک فولیکول؛ GH= هورمون رشد. GHRH= هورمون آزادسازی هورمون رشد؛ GnRH= هورمون آزادکننده گونادوتروپین؛ LH= هورمون زرده‌ساز؛ PRL= پرولاکتین؛ SST= سوماتواستاتین؛ TRH= هورمون آزادکننده تیروتروپین؛ TSH= هورمون محرک تیروئید.

1- Growth hormone 2- Prolactin

جدول ۱-۳۷ ارتباطات بین هیپوتالاموس، هیپوفیز قدامی و هورمون عضو هدف یا میانجی[۱]

هورمون هیپوفیز قدامی	هورمون هیپوتالاموس	ارگان هدف	هورمون یا میانجی اولیه ارگان هدف
هورمون رشد (GH، سوماتوتروپین)	هورمون آزادکننده هورمون رشد (GHRH) (+) سوماتوستاتین (-)	کبد، عضله، استخوان، کلیه و دیگر اعضاء	فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ (IGF-1)
هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH)	هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) (+)	تیروئید	تیروکسین، تری‌یدوتیرونین
آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)	هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) (+)	قشر غده فوق‌کلیه	کورتیزول
هورمون تحریک‌کننده فولیکول (FSH) هورمون تحریک‌کننده جسم زرد (LH)	هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) (+)[2]	غدد جنسی	استروژن، پروژسترون، تستوسترون
پرولاکتین (PRL)	دوپامین (-)	پستان	—

۱. تمام این هورمون‌ها از راه گیرنده‌های جفت‌شونده به پروتئین G عمل می‌کنند، به‌جز هورمون رشد و پرولاکتین که از راه گیرنده‌های JAK/STAT عمل می‌کنند.

۲. GnRH داخلی که به صورت ضربانی آزاد می‌شود، آزادسازی LH و FSH را تحریک می‌کند. وقتی GnRH و همچنین آنالوگ‌های آن به صورت مستمر به عنوان دارو مصرف شوند، آزادسازی LH و FSH را مهار می‌کنند.

(+) تحریک کننده، (-) مهارکننده

همدیگر داشته و در یک گروه قرار می‌گیرند. هر دو هورمون، گیرنده‌های ابر خانوادهٔ JAK / STAT را فعال می‌کنند (فصل ۲ را ببینید). سه هورمون هیپوفیزی، **هورمون تحریک‌کنندهٔ تیرویید[۱] (TSH، تیروتروپین[۲])**، **هورمون تحریک‌کنندهٔ فولیکول (FSH)** و **هورمون محرک جسم زرد[۳] (LH)**، پروتئین‌های دیمری هستند که گیرنده‌های متصل به پروتئین G را فعال می‌کنند (فصل ۲ را ببینید). TSH، FSH و LH یک زنجیرهٔ آلفای مشترک دارند، گرچه زنجیره بتای آنها، مشابه یکدیگرند، اما از نظر اختصاصی‌بودن گیرنده‌هایشان به‌طور کامل از یکدیگر متفاوتند. سرانجام، هورمون فعال‌کنندهٔ قشر غده فوق کلیوی یا **آدرنوکورتیکوتروپین[۴] (ACTH)**، پپتید ساده‌ای است که از پیش‌سازی بزرگ‌تر پرواوپیو ملانوکورتین (POMC) جدا شده که می‌تواند به سایر پپتیدهای فعال بیولوژیکی نظیر هورمون محرک ملانوسیت -α (MSH) به نام بتا- اندورفین است (فصل ۳۱ را ببینید)، که سومین هورمون به شمار می‌رود. ACTH نیز، همانند TSH و LH و FSH از راه گیرندهٔ متصل به پروتئین G، عمل می‌کند. ویژگی خاص و منحصر به فرد گیرنده ACTH (که به عنوان گیرنده ملانوکورتین ۲ نیز نامیده می‌شود) این است که یک پروتئین خلال غشایی است. پروتئین جانبی گیرنده ملانوکورتین ۲ در عملکرد طبیعی و پیام‌رسانی آن نقش دارد.

TSH، FSH، LH و ACTH تشابهاتی را با یکدیگر، در مورد تنظیم رهاشدنشان از هیپوفیز دارند. هر یک از آنها تحت کنترل پپتید هیپوتالاموسی مجزایی هستند که تولید آنها را با اثر بر گیرنده‌های متصل به پروتئین G تحریک می‌کند (جدول ۱-۳۷). آزادسازی TSH، به وسیله هورمون رهاکنندهٔ تیروتروپین[۵] **(TRH)** تنظیم می‌شود، در حالی‌که آزادسازی LH و FSH (که با هم به عنوان گنادوتروپین‌ها شناخته شده‌اند)، با افزایش‌های ضربانی هورمون رهاکننده گنادوتروپین (GnRH[۶]) تحریک می‌شود. رهاشدن ACTH (هورمون محرک قشر غدهٔ فوق کلیوی) توسط هورمون رهاکنندهٔ کورتیکوتروپین (CRH)[۷] تحریک می‌شود. یک ویژگی مهم تنظیم نهایی که به وسیله این چهار هورمون مرتبط با همدیگر از لحاظ ساختمانی به اشتراک گذاشته شده، آن است که فاکتورهای رهاکنندهٔ هیپوتالاموسی، خود تحت تنظیم مهار فیدبکی هورمون‌هایی هستند که تولیدشان را تحت کنترل دارند. تولید TSH و TRH با دو هورمون تیروئیدی کلیدی، تیروکسین و تری‌یدوتیرونین مهار

1- Thyroid stimulating hormone
2- Thyrotropin
3- Thyroid stimulating hormone
4- Adrenocorticotropic hormone
5- Thyrotropin releasing hormone
6- Gonadotropin releasing hormone
7- Corticotropin releasing hormone

می‌شود (فصل ۳۸ را ببینید). تولید گنادوتروپین و GnRH در زنان به وسیله استروژن و پروژسترون مهار می‌شود و در مردان با تستوسترون و سایر آندروژن‌ها مهار می‌گردد. تولید ACTH و CRH به وسیله کورتیزول مهار می‌شود. تنظیم فیدبکی برای کنترل فیزیولوژیک تیروئید، قشر غدهٔ فوق کلیوی و عملکرد غددهای جنسی، حیاتی است و نیز برای درمان‌های فارماکولوژیک که این دستگاه‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، مهم است.

کنترل هورمونی هیپوتالاموسی که بر هورمون رشد و پرولاکتین اعمال می‌شود، با دستگاه‌های تنظیمی مربوط به TSH، FSH، LH و ACTH متفاوت است. ترشح دو هورمون از هیپوتالاموس هورمون رشد را تنظیم می‌کند: هورمون رهاکنندهٔ هورمون رشد (GHRH)[1] تولید GH را تحریک می‌کند، در حالی که پپتید سوماتواستاتین[2] (SST)، تولید GH را مهار می‌کند. GH و میانجی محیطی اولیهٔ آن، فاکتور رشد شبه‌انسولینی شماره یک (IGF-1)، نیز فیدبکی را برای مهار آزادسازی هورمون رشد مهیا می‌کنند. تولید پرولاکتین به وسیلهٔ کاتکول آمین دوپامین[3] (که از راه زیر گونه D_2 گیرندهٔ دوپامین عمل می‌کند)، مهار می‌شود. هیپوتالاموس، هورمونی نمی‌سازد که به‌طور خاص تولید پرولاکتین را تحریک کند. اگرچه TRH ترشح پرولاکتین را به ویژه وقتی غلظت TRH بسیار زیاد است (در موارد هیپرتیروئیدیسم اولیه) تحریک می‌کند.

در حالی‌که همهٔ هورمون‌های هیپوفیزی و هیپوتالاموسی توصیف شده برای استفاده در انسان‌ها در دسترس هستند، اما تنها تعداد کمی از آنها اهمیت بالینی عمده‌ای دارند. به خاطر سادگی بیشتر، تجویز هورمون‌های غدهٔ هیپوفیز یا مشابه‌های مصنوعی آنها، هورمون‌های هیپوتالاموسی و هیپوفیزی مربوطه (CHRH، ACTH، CRH،TSH، TRH) به‌طور رایج در موارد بالینی استفاده نمی‌شوند. برخی از آنها نظیر ACTH در آزمون‌های تشخیصی خاصی به کار می‌روند. این عوامل در جداول ۲-۳۷ و ۳-۳۷ فهرست شده‌اند و بعداً در این فصل مورد بحث و بررسی قرار خواهند گرفت. در مقابل، GH، SST، LH، FSH، GnRH و دوپامین یا آنالوگ‌های این هورمون‌ها به‌طور معمول استفاده می‌شوند که در ادامهٔ متن توصیف شده‌اند.

هورمون رشد (سوماتوتروپین)

هورمون رشد، یکی از هورمون‌های تولید شده از هیپوفیز قدامی طی کودکی و بزرگسالی است که جهت رسیدن به اندازه طبیعی، مورد نیاز است و اثرات مهمی را طی زندگی پس از تولد بر متابولیسم چربی، کربوهیدرات و تودهٔ بدنی و تراکم استخوان می‌گذارد. اثر تحریک‌کنندگی آن در درجه اول از راه فاکتور رشد شبه انسولینی شماره یک (**IGF-1** یا **سوماتومدین C**) اعمال می‌شود. افراد دچار کمبود مادرزادی یا اکتسابی هورمون رشد در طی کودکی نمی‌توانند هنگام بلوغ به قد پیش‌بینی شده برسند و یا در بزرگسالی دچار ازدیاد نامتناسب چربی بدن و کاهش تودهٔ ماهیچه می‌شوند. بزرگسالان دارای کمبود هورمون رشد نیز دارای تودهٔ بدنی کوچک، به صورت نامتناسب هستند.

شیمی و فارماکوکینتیک

A. ساختار

هورمون رشد، پپتیدی ۱۹۱ اسید آمینه‌ای با دو پل سولفیدریل است. ساختمان آن بسیار شبیه پرولاکتین است. در گذشته، هورمون رشد دارویی، از هیپوفیز جسد انسان جدا می‌شد. امّا، این نوع از هورمون رشد، براساس یافته‌ها، می‌تواند با ذرات پریونی که باعث بیماری کروتزفلد - جاکوب[4] می‌شوند آلوده باشد، به همین دلیل، دیگر کاربرد چندانی ندارد. **سوماتروپین**[5]، فرم نوترکیب GH، دارای توالی ۱۹۱ آمینواسیدی است که مساوی شکل اصلی غالب GH انسانی است.

B. جذب، متابولیسم و دفع

هورمون رشد درون‌زاد در حال گردش در خون دارای یک نیمه عمر ۲۰ دقیقه‌ای است و بیشتر از راه کبد، پاک می‌شود. هورمون رشد انسانی نوترکیب (rhGH) به صورت زیر پوستی، ۳ تا ۷ بار در هفته تجویز می‌شود. اوج اثر دارو، ۲ تا ۴ ساعت بعد از تجویز ظاهر می‌شود و مقادیر فعال آن، نزدیک به ۳۶ ساعت در خون باقی می‌ماند.

فارماکودینامیک

هورمون رشد اثرش را از راه گیرنده‌های سطح سلولی JAK/STAT از خانوادهٔ گیرندهٔ سیتوکین، اعمال می‌کند. هورمون رشد دو جایگاه اتصال جداگانه بر روی گیرنده دارد. یک مولکول هورمون رشد باعث دیمرشدن دو گیرندهٔ هورمون رشد و تحریک واکنش‌های مولکولی متوالی پیام‌رسانی می‌شود که با میانجیگری تیروزین کینازهای JAK همراه با گیرنده و STATها صورت می‌گیرد (فصل ۲ را ببینید). GH دارای اثرات پیچیده‌ای بر رشد،

1- Growth hormone releasing hormone
2- Somatostatin
3- Dopamine
4- Creutzfeldt-Jakob
5- Somatropin

جدول ۲-۳۷ مصارف بالینی هورمون‌های هیپوتالاموسی و آنالوگ‌های آنها

هورمون هیپوتالاموس	مصارف بالینی
هورمون آزادکننده هورمون رشد (GHRH)	به صورت نادر به عنوان یک آزمون تشخیصی برای پاسخگویی GH به کار می‌رود. جهت کارآیی بالینی در دسترس نیست.
هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH، پروتیرلین)	جهت تشخیص کمبود TRH یا TSH به کار می‌رود.
هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)	به صورت نادر برای تشخیص بیماری کوشینگ از ترشح نابجای ACTH به کار می‌رود.
هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)	به شکل ضربانی برای درمان عقیمی ناشی از کمبود GnRH، TSH یا TRH به کار می‌رود. آنالوگ‌ها با فورمولاسیون‌های طولانی اثر برای مهار عملکرد گنادها در کودکانی با بلوغ زودرس، بزرگسالان دوجنسی که اوایل بلوغ می‌باشند (جهت مهار بلوغ آندوژن) و همچنین برای مهار غدد جنسی در مردانی با کانسر پروستات یا در زنانی که کاندید تکنولوژی تولیدمثل کمکی (ART) بوده یا به دلیل اختلال ژنیکولوژی نیازمند سرکوب تخمدان هستند، به کار می‌روند.
دوپامین	آگونیست‌های دوپامین (برای مثال بروموکریپتین و کابرگولین) برای درمان هیپرپرولاکتینمی به کار می‌روند.

جدول ۳-۳۷ کاربردهای بالینی هورمون محرک تیروئید و آدرنوکورتیکوتروپین

هورمون	استفاده تشخیصی
هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH؛ تیروتروپین)	در بیمارانی که برای درمان کارسینوم تیروئید جراحی شده‌اند، به منظور بررسی عود با ارزیابی اسکن ید رادیواکتیو تمام بدن که قبلاً با TSH تحریک شده است و شاخص‌های تیروگلوبولین سرم (فصل ۳۸ را ببینید).
آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)	در بیماران مشکوک به نارسایی غده فوق‌کلیه اعم از مرکزی (کمبود CRH/ACTH) و یا محیطی (کمبود کورتیزول)، برای آزمایش پاسخ کورتیزول در بیماران مشکوک به هیپرپلازی مادرزادی غده فوق‌کلیه، (شکل ۱-۳۹ و فصل ۳۹ را ببینید).

محتوای بدن و متابولیسم قند، پروتئین و چربی است. اثرات پیش‌برندهٔ رشد، از راه افزایش تولید IGF-1 اعمال می‌شوند. بیشتر IGF-1 در حال گردش در جریان خون، در کبد تولید می‌شود. GH نیز تولید IGF-1 در استخوان، غضروف، ماهیچه و کلیه و سایر بافت‌ها را تحریک می‌کند به‌طوری که در این نواحی، نقش‌های اتوکرین و پاراکرین را ایفا می‌کند. GH تا زمان بسته شدن اپی‌فیز باعث تحریک رشد طولی استخوان می‌شود که این اتفاق در نزدیکی پایان دوران بلوغ روی می‌دهد. در کودکان و بزرگسالان، هورمون رشد دارای اثرات آنابولیک (ماده‌سازی) در ماهیچه و اثرات کاتابولیک (شکستن مواد) در سلول‌های چربی است که باعث جابجایی تعادل تودهٔ بدن، به سمت افزایش تودهٔ ماهیچه‌ای و کاهش بافت چربی، متمرکز می‌شود. اثرات هورمون رشد بر متابولیسم کربوهیدرات، مختلف است که بخشی از آن به علت اثر متضادی است که هورمون رشد و IGF-1 بر حساسیت به انسولین اعمال می‌کنند. هورمون رشد حساسیت به انسولین را کاهش می‌دهد که باعث هیپرانسولینمیا (افزایش انسولین در خون) می‌گردد. اگرچه IGF-I اثرات مشابه انسولین بر انتقال گلوکز دارد. در بیمارانی که قادر به پاسخ به GH نیستند، به علت مقاومت به GH، (که به علت جهش گیرنده GH، جهش در پیام‌رسانی پس از اتصال GH به گیرنده و یا آنتی‌بادی‌های GH ایجاد می‌شود) تجویز IGF-1 انسانی نوترکیب به دلیل اثرات شبه‌انسولین سبب هیپوگلیسمی می‌شود.

فارماکولوژی بالینی

A. کمبود هورمون رشد

کمبود GH، می‌تواند منشأ ژنتیکی داشته باشد که ممکن است با سندرم نقص پیشرونده (برای مثال دیسپلازی سپتو ـ اوپتیک) یا به علت آسیب وارده به هیپوفیز یا هیپوتالاموس در اثر تروما، تومورهای داخل جمجمه‌ای، عفونت، خونریزی‌ها و فرآیندهای ارتشاحی و یا پرتوتابی ایجاد شود. در کودکی، کمبود هورمون رشد به صورت کوتاه قدی یا چربی بالا در بدن نمایان می‌شود. نوزادان دارای کمبود هورمون رشد، دارای اندازه طبیعی در هنگام

تولد هستند که در اصل به علت عدم نیاز به هورمون رشد جنینی طی رشد پیش از تولد طبیعی است. در مقابل IGF-I برای رشد طبیعی پیش از تولد و پس از تولد ضروری است. با مکانیسم‌های نسبتاً ناشناخته مشخص شده که بیان IGF-I رشد پس از تولد در طول سال اول زندگی به GH وابسته است علامت‌های اولیه دیگر کمبود هورمون رشد، افت قند خون ناشی از تأثیر گریزناپذیر انسولین است که به ویژه بچه‌های کم سن و سال به آن حساسند.

معیارهای تشخیص کمبود هورمون رشد، معمولاً شامل (۱) سرعت کمتر از حد طبیعی برای رشد قد و (۲) فقدان پاسخ‌دهی هورمون رشد سرم به محرک‌های هورمون رشد می‌باشد. کلونیدین (آگونیست گیرنده α_2)، لوودوپا (آگونیست دوپامینرژیک) و ورزش فاکتورهایی هستند که سطح GHRH را افزایش می‌دهند. هایپوگلیسمی ناشی ا انسولین و آرژینین سبب کاهش سوماتواستاتین (SST) شده که موجب افزایش ترشح GH می‌شود. شیوع کمبود مادرزادی هورمون رشد، در تقریباً یک نوزاد از هر ۵۰۰۰ نوزاد زنده به دنیا آمده می‌باشد. درمان با rhGH (هورمون رشد نوترکیب) در بسیاری از کودکان دچار قد کوتاه ناشی از کمبود هورمون رشد اجازه می‌دهد تا قد طبیعی را به دست آورند تا قدی معادل قد والدین خود به دست آورند.

در گذشته، باور بر این بود که بزرگسالان دچار کمبود هورمون رشد، علایم مهمی را نشان نمی‌دهند. اما پژوهش‌های دقیق‌تر مؤید آن است که بزرگسالان دچار کمبود هورمون رشد، اغلب دارای چاقی عمومی، کاهش تودهٔ ماهیچه‌ای، سختی تنفس و کاهش برون‌ده قلبی هستند. در بزرگسالان دچار کمبود هورمون رشد، که با هورمون رشد درمان شده‌اند، بسیاری از این تظاهرات قابل برگشت هستند.

B. درمان بیماران خردسال دچار کوتاهی قد با هورمون رشد

اگرچه پیشرفت‌های زیادی در رشد بیماران دچار کمبود هورمون رشد صورت گرفته است، هورمون رشد برون‌زاد دارای اثراتی بر قد کودکان دچار کوتاهی قد ناشی از عواملی غیر از کمبود هورمون رشد است. کاربرد هورمون رشد در چند مورد تأیید شده (جدول ۴-۳۷) و به صورت تجربی یا غیر تجربی در بسیاری افراد دیگر استفاده شده است. **سندرم پرادر ـ ویلی**[1] بیماری ژنتیکی غالب اتوزومی است که با نارسایی رشد، چاقی و عدم تحمل چربی همراه است. در بیماران خردسال دچار سندرم پرادر - ویلی و نارسایی رشد، درمان با هورمون رشد چربی بدن را کاهش داده و توده نرم بدن، رشد خطی و مصرف انرژی بدن را افزایش می‌دهد.

معلوم شده که درمان با هورمون رشد دارای اثر مفید قدرتمندی در افزایش قد نهایی دختران دچار **سندرم ترنر** است، (کاریوتایپ 45X و واریانت‌ها) در کارآزمایی‌های بالینی، پس از درمان با هورمون رشد قد نهایی در دختران دچار سندرم ترنر به اندازه ۱۵-۱۰ سانتی‌متر (۴ تا ۶ اینچ) افزایش یافته است. از آنجایی که دختران دچار سندرم ترنر، فاقد تخمدان بوده یا تخمدان تحلیل رفته‌ای دارند، هورمون رشد باید به‌طور همراه با استروییدهای گنادی داده شود تا اثر بر قد به‌طور حداکثر ایجاد شود. حالات دیگر نارسایی رشدی در کودکانی که در آن درمان با هورمون رشد توصیه شده، شامل نارسایی کلیوی مزمن پیش از پیوند در بیماران خردسال و کوچک است که در آن قد کودک در طی یک سال ۲ انحراف معیار کمتر از حد طبیعی باقی مانده است.

تجویز هورمون رشد در کودکان دچار کوتاهی قد با علت نامعلوم[2] (ISS) توصیه شده است که در مقایسه با حالات دیگر بیشتر مورد بحث است. این افراد، جمعیتی نامتجانس را تشکیل می‌دهند که هیچگونه علت مشخصی از کوتاهی قد را دارا نبوده و برخی از آنها از نظر بالینی با یک قد حداقل معادل ۲/۲۵ انحراف معیار یا بیشتر زیر حالت طبیعی در سطح جامعه مربوط به کودکان هم سن تعریف می‌شوند. در این گروه از کودکان، چند سال درمان با هورمون رشد، منجر به افزایش در میانگین ـ قد فرد بزرگسال به اندازه ۷-۴ سانتی‌متر (۲/۷۶-۱/۵۷ اینچ) با هزینه سالانه حدود ۴۰۰۰۰-۵۰۰۰۰ دلار به ازای هر اینچ قد کسب شده است. بحث‌های پیچیده مربوط به رابطهٔ هزینه، و فایده استفاده از هورمون رشد مهم است، چرا که برآورد می‌شود جمعیتی حدود ۴۰۰/۰۰۰ نفری از بچه‌های دارای معیار تشخیصی در آمریکا وجود دارد.

درمان کودکان دچار کوتاهی قد باید به وسیله متخصصانی انجام شود که در به کارگیری هورمون رشد تجربه دارند. مقادیر GH با توجه به شرایط درمان متفاوت است. در کودکان مبتلا به کمبود GH، پاسخ بهتر خواهد بود. کودکان باید به‌خاطر کندی سرعت رشد، از نزدیک تحت نظارت قرار گیرند، زیرا ممکن است نیازمند افزایش مقدار مصرف دارو بوده یا مشکلاتی مانند، جوش خوردن اپی‌فیز، هیپوتیروئیدی یا سوٌتغذیه باشند.

کاربردهای دیگر هورمون رشد

هورمون رشد بر روی بسیاری از اعضا اثر گذاشته و نیز اثر آنابولیکی خالصی دارد. در تعدادی از بیماری‌ها که همراه با شرایط

1- Prader-willi syndrome
2- Idiopathic short stature

جدول ۴-۳۷ کاربردهای بالینی هورمون رشد انسانی نوترکیب

هدف درمانی اولیه	وضعیت بالینی
رشد	نارسایی رشد در کودکان بیمار همراه با:
	کمبود هورمون رشد
	نارسایی مزمن کلیه
	سندرم نونان
	سندرم پرادر -ویلی
	کوتاه قدی ناشی از کمبود ژن‌های تعیین‌کننده شکل بدن
	سندرم ترنر
	کوچک نسبت به سن جنینی و عدم توانایی جبران عقب‌ماندگی تا سن ۲ سال
	کوچکی جثه ایدیوپاتیک در کودکان بیمار
بهبود شرایط متابولیک، افزایش تودهٔ بدون چربی بدن	کمبود هورمون رشد در بزرگسالان
افزایش تودهٔ بدون چربی بدن، وزن و تحمل فیزیکی	اتلاف در بیماران با عفونت HIV
بهبود عملکرد گوارشی	سندرم رودهٔ کوتاه در بیمارانی که حمایت تغذیه‌ای اختصاصی نیز دریافت نموده‌اند

کاتابولیک هستند، هورمون رشد مورد استفاده قرار می‌گیرد و در درمان کاهش وزن بیماران مبتلا به ایدز مورد تأیید قرار گرفته است. در سال ۲۰۰۴ استفاده از GH، در درمان سندرم رودهٔ کوتاه مورد تأیید قرار گرفت، این بیماران به تغذیه وریدی وابسته‌اند (TPN). در بسیاری از بیماران پس از رزکسیون یا بای‌پس روده، روده با عملکرد باقی‌مانده تطبیق پیدا می‌کند تا امکان جذب مقادیر کافی از مواد غذایی را فراهم آورد. اما این تطابق در سایر بیماران به مقدار کافی صورت نگرفته و فرد دچار سندرم سؤتغذیه می‌شود. استفاده از هورمون رشد در حیوانات آزمایشگاهی باعث افزایش رشد روده و بهبود عملکرد آن شده است. نتایج پژوهش‌های بالینی منتشر شد. درباره درمان بیماران دچار سندرم رودهٔ کوتاه و وابستگی به تغذیه وریدی متناقض بوده است. هورمون رشد همراه با گلوتامین که دارای اثرات تروفیک بر مخاط روده است، تجویز می‌گردد.

هورمون رشد یکی از اجزای معروف برنامه‌های ضد پیری است. سطح سرمی GH به‌طور طبیعی با افزایش سن کاهش می‌یابد، برنامه‌های ضد پیری ادعا می‌کنند که تزریق GH یا تجویز داروهای افزاینده آزادسازی GH، در درمان ضد پیری مؤثر هستند. اساس این ادعاها به اثبات نرسیده است. نکته جالب آن است که تعدادی از مطالعاتی که در موش‌ها و نماتودهای *C. elegans* انجام شده‌اند، به وضوح اثبات کرده‌اند که آنالوگ انسانی GH و IGF-1 سبب کاهش طول‌عمر شده و جهش‌های از بین برنده عملکرد مسیرهای پیام‌رسانی آنالوگ GH و IGF1 طول عمر را زیاد می‌کند. کاربرد دیگر GH در ورزشکاران و به منظور افزایش توده عضلانی و آمادگی ورزش است. GH یکی از داروهایی است که ازسوی کمیته المپیک ممنوع اعلام شده است.

در سال ۱۹۹۳، FDA کاربرد هورمون رشد نوترکیب گاوی (rbGH) را در گاوها و به منظور تولید شیر بیشتر تأیید کرد. با اینکه شیر و گوشت گاوهای پرورش یافته با rbGH بی‌خطر به نظر می‌رسد، اما این گاوها با خطر بیشتر بروز ماستیت روبرو هستند که مصرف آنتی‌بیوتیک در آنها را افزایش داده و سبب می‌شود بقایای آنتی‌بیوتیک در شیر و گوشت وجود داشته باشد.

سمیت و موارد منع مصرف

بیشتر کودکان درمان با هورمون رشد را به خوبی تحمل می‌کنند. عوارض جانبی بسیار نادر بوده و شامل ادم، هایپرگلیسمی، افزایش خطر خفگی در بیماران مبتلا به چاقی شدید، سندرم پرادر- ویلی، انسداد مجاری هوایی فوقانی و آپنه خواب است. بیماران مبتلا به سندرم ترنر در معرض خطر عفونت گوش میانی در هنگام مصرف GH هستند. در بیماران مبتلا به کمبود هورمون رشد ارزیابی سایر هورمون‌های هیپوفیز پیشین ممکن است کمبود سایر هورمون‌ها (برای مثال هیدروکورتیزون، لووتیروکسین و هورمون‌های گونادی) را نیز نشان دهد که نیاز به درمان دارد. پانکراتیت، ژنیکوماستی و رشد خال‌ها در بیماران تحت درمان با GH دیده می‌شوند. بالغین به دنبال درمان با GH دچار عوارض جانبی شدیدتری می‌شوند.

ادم محیطی، میالژی و آرترالژی (به ویژه در دستان و مچ دستان) معمولاً رخ می‌دهند، اما با کاهش میزان مصرف، بهبود می‌یابند. سندرم تونل کارپ نیز ممکن است دیده شود. درمان با هورمون رشد سبب افزایش فعالیت ایزوفورم آن سیتوکروم P450 می‌شود که می‌تواند سطوح سرمی داروهای متابولیزه شده بر اثر آن دستگاه آنزیمی را کاهش دهد (فصل ۴ را ببینید). هرچند بروز بدخیمی در بیماران درمان شده با GH هیچ افزایشی نداشته است، اما درمان با GH در بیماری که بدخیمی شناخته شده دارد، ممنوع است. رتینوپاتی تکثیری به‌ندرت دیده می‌شود. درمان با GH در بیماران به شدت بدحال به افزایش مرگ‌ومیر می‌انجامد. اثرات طولانی‌مدت هورمون رشد در دوران کودکی ناشناخته است. نتایج ابتدایی در مورد بی‌خطری این دارو در اروپا ناشناخته است. اما نتایج شاخه فرانسوی این تحقیقات اروپایی نشان‌دهنده افزایش مرگ‌ومیر (غالباً به دلیل بیماری قلبی و عروقی) است. اما در سایر شاخه‌های تحقیقاتی هیچگونه خطری از اثرات طولانی مدت این داروها نشان نداده است.

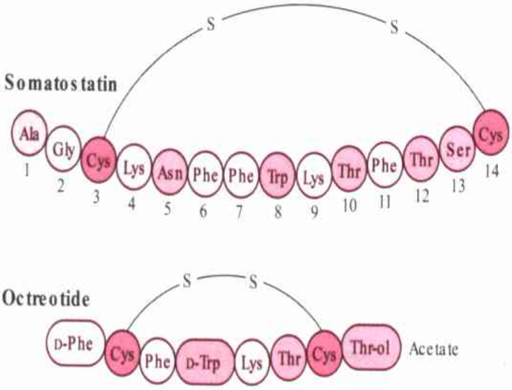
مکاسرمین

تعداد اندکی از کودکان مبتلا به نارسایی رشد دچار کمبود شدید IGF-1 هستند که به درمان با GH برون‌زاد پاسخ نمی‌دهد. علت آن ناشی از جهش‌هایی در گیرنده GH و مسیر پیام‌رسانی گیرنده GH آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده GH و نقص ژن IFG-I است. در سال ۲۰۰۵، FDA دو شکل از IGF-1 (مکاسرمین و مکاسرمین رینفابات) نوترکیب (rhIGF-1) را برای درمان کمبود شدید IGF-1 که به GH پاسخ نمی‌دهند، به تأیید رساند. مکاسرمین به تنهایی یک rhIGF-1 بوده، در حالیکه مکاسرمین رینفابات ترکیبی از IGF-1 نوترکیب انسانی (rhIGF-1) و فاکتور رشد متصل شونده به پروتئین -۳ مشابه انسولین (rhIGFBP-3) انسانی است. این اتصال پروتئینی به‌طور معنی‌داری نیمه عمر rhIGF-1 را افزایش می‌دهند. به‌طور طبیعی مقدار زیادی از IGF-1 به IGFBP-3 که توسط کبد و تحت کنترل GH تولید می‌شود، مکاسرمین دینفابات در ایالات متحده در دسترس نیست. مکاسرمین به صورت زیرجلدی و دو بار در روز و به صورت دوز آغازی ۰/۰۴–۰/۰۸ میلی‌گرم در کیلوگرم و افزایش هفتگی تا به دوز حداکثر دوز ۰/۱۲ میلی‌گرم در کیلوگرم مصرف می‌شود.

مهم‌ترین عارضه جانبی مکاسرمین، هیپوگلیسمی است. برای پیشگیری از هیپوگلیسمی، باید ۲۰ دقیقه قبل یا بعد از تجویز مکاسرمین، از یک وعده غذایی حاوی کربوهیدرات یا میان وعده استفاده نمود. بیماران متعددی دچار افزایش فشار داخل جمجمه‌ای و افزایش بدون علامت آنزیم‌های کبدی می‌شوند.

آنتاگونیست‌های هورمون رشد

نیاز به آنتاگونیست‌های GH برخواسته از تمایل سلول‌های تولیدکننده GH (سوماتوتروف‌ها) در هیپوفیز قدامی برای تشکیل تومورهای مترشحه است. آدنوم‌های هیپوفیزی در بزرگسالان شایعترند. در بزرگسالان، آدنوم‌های مترشحه GH سبب **آکرومگالی** می‌شوند که با رشد غیرطبیعی بافت غضروفی و استخوانی و بسیاری ارگان‌ها از جمله پوست، عضله، قلب، کبد و دستگاه گوارش همراه است. آکرومگالی دستگاه‌های اسکلتی - عضلانی، قلبی عروقی، تنفسی و متابولیک را درگیر می‌کند. اگر آدنوم مترشحه GH قبل از بسته‌شدن اپیفیزهای استخوان بلند ظاهر شود، بیماری نادری به نام **ژیگانتیسم** را ایجاد می‌کند. آدنوم‌های کوچک مترشحه GH را می‌توان با آنتاگونیست‌های GH درمان کرد. آنالوگ‌های سوماتوستاتین و آگونیست‌های گیرنده دوپامین از تولید GH می‌کاهند، در حالی‌که آنتاگونیست جدید گیرنده GH یعنی **پگویسومانت** مانع فعال شدن پیام‌رسانی GH با آن می‌شود. درمان با اشعه در افرادی که به اندازه کافی به درمان پزشکی و جراحی پاسخ نداده‌اند مورد توجه است.



شکل ۲-۳۷. بالا: توالی اسید آمینه‌ای سوماتوستاتین. **پایین:** توالی آنالوگ صناعی، اکتریوتاید.

آنالوگ‌های سوماتوستاتین

سوماتوستاتین پپتیدی با ۱۴ اسید آمینه است (شکل ۲-۳۷) که در هیپوتالاموس، سایر مناطق دستگاه عصبی مرکزی، لوزالمعده و سایر مناطق دستگاه گوارشی یافت می‌شود. عملکرد اولیه سوماتوستاتین سبب مهار آزادسازی GH، TSH، گلوکاگون، انسولین و گاسترین می‌شود. سوماتوستاتین برون‌زا، به سرعت از گردش خون پاکسازی می‌شود و نیمه عمر اولیه آن ۳-۱ دقیقه است. کلیه‌ها نقش مهمی در متابولیسم و دفع آن دارند.

سوماتوستاتین کاربرد درمانی محدودی دارد که به علت مدت عمل کوتاه و اثرات متعدد آن در بسیاری از اندام‌های ترشحی است. گروهی از آنالوگ‌های بلنداثرتر سوماتوستاتین که فعالیت زیستی آن را حفظ می‌کنند، نیز کشف شده‌اند. **اکتریوتاید** پرمصرف‌ترین آنالوگ سوماتوستاتین است (شکل ۲-۳۷) که قوی‌تر از سوماتوستاتین در مهار آزادسازی GH عمل می‌کند، اما قدرت آن در کاهش ترشح انسولین، تنها دو برابر آن است. به علت اثر کم سوماتوستاتین بر سلول‌های بتای لوزالمعده، هیپوگلیسمی به ندرت در هنگام درمان رخ می‌دهد. حذف پلاسمایی نیمه عمر اکتریوتاید حدود ۸۰ دقیقه است که در انسان ۳۰ دقیقه بیش از سوماتوستاتین است.

اکتریوتاید به میزان ۲۰۰-۵۰mcg زیرجلدی هر ۸ ساعت تجویز شده و سبب کاهش علایم ناشی از انواع تومورهای مترشحه هورمون یعنی آکرومگالی، سندرم کارسینوئید، گاسترینوم، گلوکاگونوم، VIP اوما، تومور ترشحه ACTH سایر کاربردهای درمانی شامل اسهال ترشحی (آبکی)، یا پرفشاری خون ناشی از ورید پورت، اشعه درمانی، کموتراپی، دیابت و ناشی از HIV می‌باشد. سینتی‌گرافی گیرنده سوماتوستاتین با استفاده از اکتریوتاید نشاندار شده رادیویی، در مشخص‌کردن محل تومورهای عصبی - درون‌ریزی دارای گیرنده‌های سوماتوستاتین مفید است و به پیش‌بینی پاسخ به درمان با اکتریوتاید کمک می‌کند. اکتریوتاید همچنین در کنترل حاد خونریزی از واریس‌های مری مفید واقع می‌شود.

سوسپانسیون بلنداثر تزریقی اکتریوتاید استات فرمولاسیونی آهسته‌رهش ریز ذره‌ای است. این دارو تنها پس از یک دورهٔ کوتاهتر تجویز مؤثر و تحمل شدهٔ اکتریوتاید، تجویز می‌شود. تجویز به عضلات گلوتئال (به‌طور متناوب به هر طرف) با فواصل ۴ هفته‌ای در مقادیر ۴۰mg-۲۰ انجام می‌شود.

عوارض سوء درمان با اکتریوتاید شامل تهوع، استفراغ، کرامپ‌های شکمی، نفخ شکم و استئاتوره با حرکات حجیم رودهٔ بزرگ است. لجن صفراوی و سنگ‌های صفراوی پس از ۶ ماه از مصرف در ۳۰-۲۰٪ بیماران دیده می‌شود. اما بروز سالیانه سنگ‌های صفراوی علامتدار در حدود ۱٪ است. عوارض قلبی شامل برادیکاری سینوسی (۲۵٪) و اختلالات هدایتی (۱۰٪) می‌باشد. درد در موضع تزریق به ویژه در صورت استفاده از محلول طولانی‌اثر اکتریوتاید شایع است. کمبود ویتامین B_{12} در صورت مصرف بلندمدت اکتریوتاید رخ می‌دهد.

فورمولاسیون طولانی‌اثر **لانرئوتید** یک آنالوگ ده پپتیدی دیگر سوماتوستاتین است برای درمان آکرومگالی توسط FDA تأیید شده است. لانرئوتید در کاهش سطوح GH و طبیعی‌کردن غلظت IGF-1 مشابه اکتریوتاید اثر می‌کند.

پگویسومانت[1]

پگویسومانت آنتاگونیست گیرنده GH است که در درمان آکرومگالی مفید واقع می‌شود. پگویسومانت مشتق پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) است که از GH جهش یافته یعنی B2036 به‌دست می‌آید، همچون GH طبیعی گیرنده پگویسومانت دو جایگاه اتصال دارد. اما یکی از جایگاه‌های اتصال گیرنده GH پگویسومانت و تمایل زیادی برای گیرنده GH دارد در حالی‌که تمایل آن برای جایگاه اتصال دوم گیرنده GH بسیار اندک است. تمایل متفاوت به گیرنده امکان شروع مرحله دایمریزاسیون گیرنده GH را فراهم می‌کند. اما مانع تغییرات ساختاری مورد نیاز برای انتقال پیام می‌گردد. در کارآزمایی‌های بالینی پگویسومانت به صورت زیرجلدی در بیماران با آکرومگالی به صورت روزانه مدت ۱۲ ماه یا بیشتر استفاده شده که سطح سرمی IGF-1 را به میزان محدوده طبیعی در ۹۷٪ موارد می‌رساند. پگویسومانت سطح GH را مهار نمی‌کند و ممکن است سطح GH و احتمالاً ابعاد آدنوما را افزایش دهد، مشکل جدی مشاهده نشده است. به هر حال افزایش در آنزیم‌های کبدی بودن نارسایی کبدی گزارش شده است.

گنادوتروپین‌ها (هورمون محرکهٔ فولیکول و هورمون زرده‌ساز) و گنادوتروپین کوریونیک انسانی

گنادوتروپین‌ها توسط یک نوع منفرد از سلول‌های هیپوفیزی به نام گنادوتروف‌ها، که ۱۵-۷ درصد سلول‌های هیپوفیز را تشکیل می‌دهند، تولید می‌شوند. این هورمون‌ها اعمال مکمل در فرآیند تولیدمثل دارند. در زنان عملکرد اصلی FSH، رشد و تکامل

1- Pegvisomant

مستقیم فولیکول تخمدان است. هم FSH و هم LH برای استروئیدسازی تخمدانی لازم هستند. در تخمدان، LH سبب تحریک تولید آندروژن توسط سلول‌های تکا در مرحله فولیکولی چرخه قاعدگی می‌شود و در این مرحله FSH سبب تحریک استحاله آندروژن‌ها به استروژن‌ها بر اثر سلول‌های گرانولوزا می‌شود. در مرحله لوتئال چرخه قاعدگی، تولید استروژن و پروژسترون به‌طور اصلی تحت کنترل هورمون کوریونیک گونادوتروپین انسانی (hCG) است. hCG پروتئینی جفتی است که شباهت نزدیکی با LH دارد؛ و از راه گیرنده‌های LH تأثیر می‌کند.

در مردان، HSH تنظیم‌کننده اولیه اسپرم‌سازی است در حالی که LH محرک اصلی سنتز تستوسترون در سلول‌های لایدیگ است. FSH به حفظ غلظت بالای آندروژن محیطی در اسپرم‌های در حال رشد از راه تحریک تولید پروتئین الحاقی به آندروژن در سلول‌های سرتولی، کمک می‌کند. همچنین FSH تبدیل تستوسترون به استروژن توسط سلول‌های سرتولی را که در اسپرماتوژنز مؤثر است را تحریک می‌کند.

FSH، LH و hCG به چندین شکل دارویی موجودند. این هورمون‌ها برای درمان عقیمی و به منظور تحریک اسپرم‌سازی در مردان و القای تخمک‌گذاری در زنان به کار می‌روند. شایع‌ترین کاربرد بالینی آنها در تحریک بالای تخمک‌گذاری کنترل شده است که سنگ‌بنای فن‌آوری کمک به تولیدمثل نظیر لقاح آزمایشگاهی (IVF؛ ادامه را ببینید) است.

شیمی و فارماکوکینتیک

هر سه هورمون ـ FSH، LH و hCG ـ هترودیمرهایی هستند که یک زنجیره مشابه α و یک زنجیره مجزای β دارند که با ویژگی گیرنده تداخل می‌کنند. زنجیره‌های βی hCG و LH همسانی نزدیکی دارند و این دو هورمون بجای یکدیگر به کار میروند. همه ترکیبات گونادوتروپین‌ها به‌طور زیرجلدی یا عضلانی تجویز شده و معمولاً روزانه مصرف می‌گردند. نیمه عمر آنها براساس نوع ترکیب و راه تجویز از ۱۰ تا ۴۰ دقیقه متغیر است.

A. منوتروپین‌ها[1]

اولین محصول تجاری گونادوتروپین‌ها از ادرار زنان یائسه به دست آمد و حاوی ماده با ویژگی‌های شبیه FSH و ماده‌ای شبیه LH است. این محصول خالص شده FSH و LH **منوتروپین** یا گونادوتروپین یائسه‌ای انسان **(hMG)** نام گرفته است. در اوایل دهه ۱۹۶۰ این فرآورده در تحریک تشرح فولیکول در زنان بکار می‌رود. تکنیک‌های ابتدائی و اولیه بسیار خام بود، که نیازمند ۳۰ لیتر ادرار بوده که تا کارخانه سازنده بتواند مقادیر HMG لازم برای درمان یک سیکل را تولید کند. این فرآورده‌های اولیه همچنین با سایر پروتئین‌ها آلوده بوده‌اند. که کمتر از ۵٪ پروتئین‌های موجود در این فرآورده از لحاظ بیولوژیکی فعال بودند. نسبت فعالیت FSH به LH در این فرآورده 1:1 بوده است. که با پیشرفت روش‌های خالص‌سازی افزودن hCG به منظور نگهداری این میزان و نسبت ضروری به نظر می‌رسد.

B. هورمون محرک فولیکول[2]

سه شکل از FSH تلخیص شده، موجود هستند. **یوروفولیتروپین**[3] که uFSH هم نامیده می‌شود، فرآورده‌ای تلخیص شده از FSH انسانی است که در ادرار زنان یائسه دفع می‌شود. نزدیک به همه فعالیت LH از طریق شکلی از کروماتوگرافی تمایل ایمنی با کمک آنتی‌بادی‌های ضد hCG، از بین رفته است. دو شکل نوترکیب FSH (**rFSH**) نیز وجود دارند: **فولیتروپین آلفا**[4] و **فولیتروپین بتا**[5]. توالی‌های اسید آمینه‌ای این دو محصول با FSH انسانی متفاوت هستند. فرآورده rFSH نیمه عمر کمتری نسبت به فرآورده‌های مشتق از ادرار شده و ترشح استروژن را حداقل در برخی مطالعات تحریک می‌کنند. این دو محصول با هم فرق دارند و یوروفولیتروپین ترکیبی از زنجیره‌های با طرف کربوهیدراتی است. در مقایسه با گنادوتروپین مشتق از ادرار فرآورده rFSH آلودگی کمتری با پروتئین‌های مختلف دارد که البته از بچ یک محصول به بچ دیگر متغیر است. و ممکن است این پروتئین‌ها سبب واکنش‌های بافتی شود. فرآورده rFSH به طور خیلی خاصی بسیار پر هزینه است.

C. هورمون زرده‌ساز

لوتروپین آلفا[6] شکل نوترکیب LH انسانی است که در سال ۲۰۰۴ در آمریکا روی کارآمد با تزریق زیرجلدی، نیمه عمر آن حدود ۱۰ ساعت است. لوتروپین تنها برای تجویز به همراه فولیتروپین آلفا به منظور تحریک تکاملی فولیکولی در زنان نابارور دچار کمبود شدید LH (کمتر از ۱/۲IU/L) مجوز دارد. لوتروپین آلفا به همراه فولیتروپین آلفا ممکن است در گروه‌های خاصی از زنان با شرایط گونادوتروپیک نرمال (در کسانی که پاسخ کافی به مونوتراپی با فولیتروپین آلفا نمی‌دهند) مصرف می‌شود.

1- Menotropins
2- Follicle-stimulating hormone
3- urofollitropin
4- follitropin alfa
5- follitropin beta
6- Lutropin alfa

این دارو در درمان با سایر فرآورده‌های FSH یا جهت القای تخمک‌گذاری به تأیید نرسیده است. لوتروپین آلفا در سال ۲۰۱۲ از بازار آمریکا جمع‌آوری شد.

D. گنادوتروپین کوریونیک انسانی

hCG از جفت انسان تولید شده و در ادرار دفع می‌شود و از این‌رو می‌توان آن را استخراج و پالایش کرد. hCG گلیکوپروتئینی است که از زنجیره آلفا ۹۲ اسید آمینه‌ای متمایز با FSH، LH و TSH و زنجیره بتای ۱۴۵ اسید آمینه‌ای مشابه LH (به‌جز از نظر وجود توالی انتهایی کربوکسیل ۳۰ اسید آمینه‌ای که در LH وجود ندارد) تشکیل یافته است. **کوریوگنادوتروپین آلفا**[1] (rhCG) شکل نوترکیب hCG است. rhCG به علت فعالیت زیستی بیشتر، بسته‌بندی و مقدار مصرف آن براساس وزن است نه واحد فعالیت. همه انواع دیگر گنادوتروپین‌ها از جمله rFSH براساس واحد فعالیت خود بسته‌بندی شده‌اند. فرآورده hCG که از ادرار انسان جدا شده، از راه تزریق عضلانی تجویز می‌شود، اما rhCG با تزریق زیرجلدی تجویز می‌شود.

فارماکودینامیک

گنادوتروپین‌ها و hCG اثرات خود را از طریق گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G اعمال می‌کنند. LH و FSH اثرات پیچیده‌ای روی بافت‌های تولیدمثلی هر دو جنس دارند. در زنان، این اثرات در سیر زمانی چرخه قاعدگی و در نتیجه تعامل پیچیده بین اثرات وابسته به غلظت گونادوتروپین‌ها، تعامل متقاطع بین LH، FSH و استروئیدهای گونادی و اثر سایر هورمون‌های تخمدانی، متغیر است. وجود الگوی متعادل ترشح FSH و LH در چرخه قاعدگی (شکل ۱-۴۰ را ببینید) برای رشد طبیعی فولیکول، تخمک‌گذاری و بارداری، الزامی است.

در ۸ هفته اول بارداری، پروژسترون و استروژن مورد نیاز برای حفظ بارداری از جسم زرد بارداری ترشح می‌شوند. در چند روز اول پس از تخمک‌گذاری، جسم زرد بر اثر LH مادری حفظ می‌شود. اما با افت غلظت LH مادری به علت افزایش غلظت‌های پروژسترون و استروژن، جسم زرد تنها در صورتی به عملکرد خود ادامه می‌دهد که اثر LH مادری با hCG تولید شده توسط رویان و جفت آن، جایگزین شده باشد.

فارماکولوژی بالینی

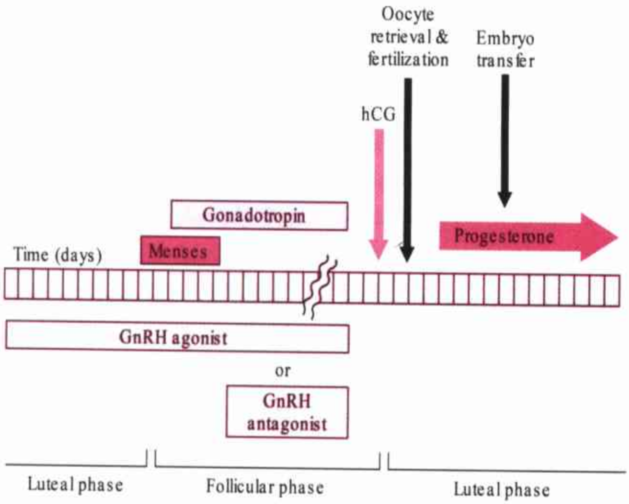
A. القای تخمک‌گذاری

گنادوتروپین‌ها برای القای تخمک‌گذاری در زنان دچار عدم تخمک‌گذاری که ثانویه به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، سندرم تخمدان چند کیستی و سایر علل است، به کار می‌روند. به علت هزینه بالای گنادوتروپین‌ها و نیاز به پایش دقیق حین تجویز، گنادوتروپین‌ها بیشتر در زنان دچار عدم تخمک‌گذاری که نمی‌توانند به سایر اشکال کمتر پیچیده درمان پاسخ دهند، نگهداشته می‌شود (مانند کلومیفن، فصل ۴۰ را ببینید). همچنین از گنادوتروپین‌ها برای **افزایش تحریک کنترل شده تخمدان**[2] در روش‌های فن‌آوری تولیدمثلی کمک شده، استفاده می‌شود. در چند پروتکل از گنادوتروپین‌ها برای القای تخمک‌گذاری و افزایش تحریک کنترل شده تخمدان، استفاده می‌شود و در پروتکل‌های جدید به‌طور مستمر برای پیشبرد میزان موفقیت و کاهش دو خطر اصلی القای تخمک‌گذاری به کار می‌روند. این دو خطر عبارتند از بارداری‌های چندقلویی و **سندرم بیش‌تحریکی تخمدان**[3] (OHSS؛ ادامه را ببینید).

همه این پروتکل‌ها با وجود تفاوت در جزئیات، بر مبنای فیزیولوژی پیچیده‌ای که در چرخه طبیعی قاعدگی وجود دارد، استوار هستند. القای تخمک‌گذاری نیز همانند چرخه قاعدگی، در ارتباط با چرخه‌ای که از روز اول خونریزی قاعدگی آغاز می‌شود، مورد بحث قرار می‌گیرد (شکل ۳-۳۷). مدت کوتاهی پس از روز اول (معمولاً در روز دوم)، تزریقات روزانه با یکی از فرآورده‌های FSH (hMG، یوروفولیتروپین) آغاز شده و تقریباً ۱۲-۷ روز ادامه می‌یابد. در زنان مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، رشد فولیکول نیازمند درمان ترکیبی از FSH و LH است، چرا که این زنان سطح پایه LH مورد نیاز برای تولید کافی استروژن تخمدانی و رشد طبیعی فولیکول را تولید نمی‌کنند. مقدار مصرف و مدت درمان با FSH براساس پاسخی است که با غلظت سرمی استرادیول و ارزیابی سونوگرافیک رشد فولیکول تخمدانی و ضخامت اندومتر، سنجیده می‌شود. هنگامی که از گنادوتروپین‌های برون‌زاد برای تحریک رشد فولیکول استفاده می‌شود، خطر افزایش درون‌زاد پیش از موعد LH به علت تغییر سریع محیط هورمونی وجود دارد. به منظور پیشگیری از این حالت، گنادوتروپین‌ها همواره به همراه دارویی که اثرات درون‌زاد GnRH را مهار می‌کند ـ خواه به صورت تجویز مستمر آگونیست GnRH که سبب تنظیم کاهش گیرنده‌های GnRH می‌شود و خواه از طریق آنتاگونیست گیرنده GnRH ـ تجویز می‌شوند (ادامه مطلب و شکل ۳-۳۷ را ببینید).

هنگامی که بلوغ مناسب فولیکولی رخ می‌دهد.

1- Choriogonadotropin alfa
2- Controlled ovarian hyperstimulation
3- Ovarian hyperstimulation syndrome



شکل ۳-۳۷. تحریک بیش از حد کنترل شده تخمدان در آماده‌سازی برای تکنولوژی کمک باروری نظیر باروری در invitro (IVF). مرحله فولیکولار: رشد فولیکول با تزریق گنادوتروپین تحریک می‌شود، این امر در حدود ۲ روز پس از شروع قاعدگی آغاز می‌گردد. هنگامی که فولیکول‌ها آماده هستند (این آمادگی با اندازه‌گیری غلظت استروژن سرم و تعیین اندازه فولیکول توسط سونوگرافی ارزیابی می‌شود) بلوغ نهایی تخمک با تزریق hCG القا می‌شود. مرحله لوتئال: مدت کوتاهی پس از آن، تخمک‌ها گرفته شده و در محیط آزمایشگاه بارور می‌شوند. در مرحله لوتئال فرد گیرنده تخمک با تزریق پروژسترون حمایت می‌شود. برای جلوگیری از آزادسازی ناگهانی LH، ترشح گنادوتروپین درون‌زاد، طی مرحله فولیکولار با یک آگونیست GnRH یا یک آنتاگونیست GnRH مهار می‌گردد. در بیشتر پروتکل‌ها، آگونیست GnRH در وسط مرحله لوتئال تجویز می‌گردد.

گنادوتروپین و آگونیست‌های GnRH و یا آنتاگونیست‌های GnRH قطع شده و hCG (۱۰۰۰-۳۳۰۰IU) به صورت زیرجلدی جهت القای بلوغ نهایی فولیکولی و پروتکل‌های القای تخمک‌گذاری کاربرد داشته و مصرف می‌شود. تجویز hCG با تلقیح تخمک‌گذاری و استخراج تخمک توسط تکنولوژی‌تولیدمثل همراه است. با توجه به اینکه آگونیست GnRH یا آنتاگونیست‌های آن در طول فاز فولیکولار تخمک‌گذاری و القای آن سبب سرکوب تولید LH آندوژن می‌شود. لذا فراهم آوردن هورمونی اگزوژن در دوره لوتئالی بسیار با اهمیت است. در کارآزمایی‌های بالینی پروژسترون خارجی hCG یا ترکیب این دو در مرحله لوتئالی مؤثر است. به هر حال پروژسترون در دوره لوتئال ترجیح داده می‌شود زیرا حاملین hCG خطر OHSS را افزایش می‌دهد.

B. ناباروری در مردان

اغلب علایم و نشانه‌های هیپوگنادیسم در مردان (مانند تأخیر بلوغ، عدم پیشرفت ویژگی‌های ثانویه قبل از بلوغ جنسی، پس از بلوغ) را می‌توان به‌طور مناسبی با آندروژن برون‌زاد درمان کرد اما درمان ناباروری در مردان هیپوگناد هم نیازمند فعالیت LH و هم FSH است. تا سال‌ها، درمان رایج با تزریق ۱۰۰۰-۲۵۰۰IU از hCG به مدت ۱۲-۸ هفته و چندین بار در هفته صورت می‌گرفت. پس از مرحله اولیه، hMG با مقدار ۱۵۰-۷۵ واحد سه بار در هفته ادامه می‌یافت. در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادال، به ۶-۴ هفته زمان برای ظهور اسپرم در مایع منی ۹۰ درصد بیماران نیاز بود. حتی در صورتی که که حاملگی رخ ندهند تعداد اسپرم‌های اغلب به اندازه کافی هست که بتوان با منی بیمار تلقیح انجام داد (تلقیح داخل رحمی) یا توسط تکنیک‌های تولیدمثلی نظیر لقاح آزمایشگاهی با یا بدون تزریق داخل تخمکی اسپرم (ICSI) انجام داده که در آن یک اسپرم خاص به یک تخمک بالغ (که پس از تحریک تخمک در ماده بالغ حاصل جمع‌آوری شده) تلقیح می‌شود.

C. کاربردهای قدیمی

گنادوتروپین برای مصرف طولانی‌مدت در کریپتورکیدیسم پیش از بلوغ به تأیید رسیده است. پسران بالغ بین ۴ تا ۹ سال معمولاً با تزریق IM، hCG به مدت ۶-۲ هفته درمان می‌شوند. به هر

حال با توجه به کارایی درمان طولانی‌مدت کریپتورکیدیسم با هورمون‌ها (نزدیک به ۲۰ درصد) بسیار کمتر از کارایی درمان جراحی (بیش از ۹۵ درصد) است، و با توجه به اینکه درمان کودکان با hCG اثرات منفی بر سلول‌های زایا داشته به‌علاوه خطرات بلوغ پیش‌رس را افزایش می‌دهد.

در ایالات متحده آمریکا مصرف مزمن گنادوتروپین جعبه سیاه هشداری در مورد کاهش وزن ناشی از مصرف دارو دارد. کاربرد hCG به‌علاوه محدودیت کالری به منظور کاهش وزن این ادعا را که hCG به‌طور انتخابی ذخایر چربی بدن را به حرکت درمی‌آورد در دهه ۱۹۵۰ مورد توجه قرار داده و به‌صورت نتیجه پژوهشی منتشر شد. با وجود عدم موفقیت این نوع کاربری hCG، استفاده از آن بدین منظور همچنان ادامه دارد.

سمیت و موارد منع مصرف

در زنانی که با گونادوتروپین‌ها و hCG درمان می‌شوند، دو عارضه مهم و جدی **سندرم بیش‌تحریکی تخمدان** و **بارداری‌های چند قلویی** هستند. تحریک بیش از حد تخمدان در هنگام القای تخمک‌گذاری اغلب سبب بزرگی غیرعارضه‌دار تخمدان شده و همواره خودبه‌خود برطرف می‌شود. به هر حال، OHSS ممکن است رخ داده و می‌تواند با بزرگی تخمدان، تخلیه داخل عروقی، آسیت، اختلال عملکرد کبدی، ادم ریوی، اختلالات الکترولیتی و اختلالات ترومبوآمبولیک همراه باشد. اگرچه OHSS اغلب بصورت خودمحدودشونده است و پس از چند روز بهبود می‌یابد اما بیماری‌های شدیدی را می‌آورد که نیازمند بستری شدن است. تحریف بلوغ نهایی تخمک‌ها hcG سبب القا بروز خطر OHSS می‌شود. آگونیست‌های GnRH نیز این بلوغ نهایی گونادوتروپین را سبب می‌شوند. که البته بواسطه تحریک رها شدن گونادوتروپین‌های آندوژن از هیپوفیز می‌باشد. بکارگیری آگونیست‌های GnRH بطور معنی‌داری خطر OHSS را کاهش می‌دهد و زیرا نیمه عمر کوتاه افزایش غلظت LH ناشی از آگونیست GnRH باعث عدم بروز OHSS می‌شود.

احتمال بارداری‌های چند قلویی به هنگام استفاده از القای تخمک‌گذاری و فن‌آوری‌های کمک به تولیدمثل به شدت افزایش می‌یابد. برای القای تخمک‌گذاری، خطر بارداری چندقلویی ۱۰-۵٪ برآورد می‌شود در حالی که درصد بارداری چندقلویی در جمعیت کلی نزدیک به ۱ درصد است. بارداری‌های چندقلویی با خطر بالای عوارضی چون دیابت بارداری، پره‌اکلامپسی و زایمان پیش از موعد همراهند. در روش‌های لقاح آزمایشگاهی، تعداد رویان‌هایی که به رحم وارد می‌شوند، میزان خطر بارداری چندقلویی را تعیین می‌کنند. در سال‌های اخیر تمایل بیشتری به انتقال تعداد کمتر رویان‌ها به رحم بوده است.

سایر عوارض جانبی درمان با گونادوتروپین‌ها شامل سردرد، افسردگی، ادم، بلوغ زودرس و (به‌ندرت) تولید آنتی‌بادی علیه hCG بوده است. در مردانی که با گنادوتروپین‌ها درمان می‌شوند، خطر ژنیکوماستی به‌طور مستقیم با سطح تستوسترون تولید شده در پاسخ درمان در ارتباط است. ارتباطی بین سرطان تخمدان، ناباروری و داروهای باروری گزارش شده است. اما معلوم نیست که کدام داروی باروری علت سرطان است و حتی آیا دارویی مسبب سرطان است یا خیر.

هورمون آزادکننده گنادوتروپین و آنالوگ‌های آن

هورمون آزادکننده گنادوتروپین از نورون‌های هیپوتالاموسی ترشح می‌شود. این هورمون از شبکه وریدی باب هیپوتالاموسی ـ هیپوفیزی به هیپوفیز قدامی آمده و در آنجا به گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G روی غشای پلاسمایی سلول‌های گونادوتروف الحاق می‌یابد. ترشح **ضربانی** GnRH برای تحریک تولید و آزادسازی LH و FSH از سلول گونادوتروف الزامی است.

تجویز پیوسته وغیرضرباندار GnRH یا آنالوگ‌های GnRH سبب مهار آزادسازی FSH و LH از هیپوفیز زنان و مردان می‌شود و به هیپوگنادیسم می‌انجامد. آگونیست‌های GnRH برای سرکوب گناد در مردان مبتلا به سرطان پروستات به کار می‌روند. همچنین این داروها در زنانی که تحت روش‌های فن‌آوری کمک به تولیدمثل قرار دارند یا دچار مشکل ژنیکولوژیکی درمان‌شونده با سرکوب تخمدان، به کار می‌رود.

شیمی و فارماکوکینتیک

A. ساختار

GnRH دکاپپتیدی است که در همه پستانداران وجود دارد. **گونادورلین**[1] نمک سولفاته GnRH صناعی انسان می‌شود. آنالوگ‌های صناعی شامل **گوسرلین**[2]، **هیسترلین**[3]، **لوپرولید**[4]، **نافارلین**[5] و **تریپتورلین**[6] هستند. این آنالوگ‌ها همگی دارای D ـ آمینواسید در موقعیت ۶ هستند و همگی بجز نافارلین در موقعیت ۱۰ بجای گلیسین، اتیلامید دارند. هر دو حالت سبب

1- Gonadorelin
2- Goserelin
3- Histrelin
4- Leuprolide
5- Nafarelin
6- Triptorelin

می‌شود که این داروها قوی‌تر و طولانی‌اثر از GnRH خودی و گونادورلین اثر کنند.

B. فارماکوکینتیک

گنادورلین را می‌توان به صورت وریدی یا زیرجلدی تجویز نمود. آنالوگ‌های GnRH را می‌توان به صورت زیرجلدی، عضلانی، افشانه بینی (نافارلین) یا به صورت ماده کاشتنی زیرجلدی استفاده نمود. نیمه عمر گونادورلین وریدی ۴ دقیقه و نیمه عمر آنالوگ‌های GnRH زیرجلدی و داخل بینی نزدیک به ۳ ساعت است. مدت استفادهٔ بالینی آگونیست‌های GnRH از چند روز برای القای تخمک‌گذاری تا سال‌ها برای درمان سرطان متاستاتیک پروستات متفاوت است. بنابراین، فرآورده‌های موجود با مدت عمل متفاوت از چندین ساعت (برای تجویز روزانه) تا ۱، ۴، ۶ یا ۱۲ ماه (انواع depot) تولید شده‌اند.

فارماکودینامیک

اعمال فیزیولوژیک GnRH نمایانگر رابطه مقدار - پاسخ است که از دورهٔ جنینی تا انتهای بلوغ آشکارا در تغییر است. نقش پیچیدهٔ GnRH در تولیدمثل طبیعی به ویژه در تولیدمثل جنس مؤنث حیرت‌انگیز نیست. آزادسازی GnRH به صورت ضربان‌دار است و مسؤول تحریک تولید LH و FSH در دورهٔ جنینی و نوزادی است. در نتیجه، از سن ۲ سالگی تا شروع بلوغ، ترشح GnRH افت می‌کند و هیپوفیز نیز همزمان حساسیت اندکی به GnRH نشان می‌دهد. درست قبل از بلوغ، افزایشی در فراوانی و دامنه آزادسازی GnRH رخ می‌دهد که تا حدی به علت اثر ناشی از افزایش غلظت استروئیدهای گنادی است. معمولاً چند ماه تا یک سال بعد از بلوغ در زنان، سیستم هیپوتالاموسی - هیپوفیزی LH کافی تولید می‌کند و تخمک‌گذاری رخ می‌دهد. در انتهای بلوغ، این سیستم به خوبی تعیین می‌شود و بنابراین چرخه قاعدگی با فواصل نسبتاً ثابتی پیش می‌رود. دامنه و فراوانی ضربان‌های GnRH به صورت الگویی منظم در چرخه قاعدگی تغییر می‌کند و بالاترین دامنه آن در مرحله لوتئال و بیشترین فراوانی آن در انتهای مرحله فولیکولی است. فراوانی‌های کمتر ضربان، سبب ترشح FSH می‌شود در حالی که فراوانی‌های بالاتر ضربان، سبب ترشح LH می‌شوند. استروئیدهای گونادی همانند هورمون‌های پپتیدی اکتیوین و اینهیبین اثر تنظیمی پیچیده‌ای بر پاسخ گونادوتروپین به GnRH دارند.

در کاربرد فارماکولوژیک GnRH و آنالوگ‌های آن، تجویز وریدی و ضربان‌دار گونادورلین به صورت هر ۴-۱ ساعت، سبب ترشح FSH و LH می‌شود. تجویز مداوم گنادورلین یا آنالوگ‌های بلنداثرتر آن سبب پاسخی دو مرحله‌ای می‌شود. در ۱۰-۷ روز اول، اثر آگونیستی سبب افزایش غلظت‌های هورمون‌های گنادی در مردان و زنان می‌شود؛ این مرحله اولیه شعله‌وری[1] نامیده می‌شود. پس از این مرحله، وجود مستمر GnRH سبب اثر مهاری می‌شود که به صورت کاهش غلظت گونادوتروپین‌ها و استروئیدهای گونادی خود را نشان می‌دهد. اثر مهاری به علت ترکیبی از تنظیم کاهش گیرنده و تغییراتی در مسیرهای پیام‌رسانی فعال شده با GnRH است.

فارماکولوژی بالینی

آگونیست‌های GnRH گاهی برای تحریک تولید گنادوتروپین به کار می‌روند. این آگونیست‌ها بیشتر برای سرکوب آزادسازی گونادوتروپین به کار می‌روند.

A. تحریک

۱. ناباروری در زنان — در عصر حاضر که گنادوتروپین‌ها به‌طور گسترده‌ای در دسترس هستند و فن‌آوری کمک به تولیدمثل روی کار آمده است، کاربرد تجویز ضربان‌دار GnRH برای درمان ناباروری، غیرمتداول است. با اینکه احتمال بارداری‌های چندقلو و سندرم بیش‌تحریکی تخمدان با GnRH ضربان‌دار کمتر از گنادوتروپین‌هاست، نارضایتی و هزینه ناشی از کاربرد مستمر پمپ وریدی و مشکلات به دست‌آوردن GnRH خالص (گونادورلین) موانعی در برابر تجویز GnRH ضربان‌دار محسوب می‌شوند. با به‌کارگیری این رویکرد، از یک پمپ برنامه‌ریزی قابل حمل دارای باطری و لوله‌ای وریدی که ضربان‌های گنادورلین را هر ۹۰ دقیقه تجویز کند، استفاده می‌شود.

گنادورلین یا آنالوگ آگونیستی GnRH را می‌توان برای شروع ترشح LH و تخمک‌گذاری در زنان ناباروری است که تحت القای تخمک‌گذاری با گنادوتروپین‌ها قرار دارند. به‌طور مرسوم، از hCG برای شروع تخمک‌گذاری در چنین شرایطی استفاده می‌شود. به هر حال شواهدی وجود دارد گونادورلین یا آگونیست GnRH به نسبت hCG با احتمال کمتری سبب OHSS می‌شود.

۲. ناباروری در مردان — می‌توان از گونادورلین ضربان‌دار برای درمان ناباروری در مردانی که هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک هیپوتالاموسی دارند، استفاده کرد. یک پمپ قابل حمل،

1- Flare

گنادورلین را به صورت وریدی هر ۹۰ دقیقه تجویز می‌کند. سطوح سرمی تستوسترون و آنالیز مایع منی باید به‌طور منظم انجام شود. حداقل ۶-۳ ماه تجویز ضرباندار برای افزایش تعداد اسپرم لازم است. همانطور که در بالا اشاره شد درمان هیپوگنادیسم هیپوگونادوتروپیک بیشتر با hCG و hMG و یا محصولات نوترکیب آنها با اثرات برابر صورت می‌پذیرد.

۳. تشخیص پاسخدهی به LH ـــ GnRH می‌تواند در تعیین اینکه آیا تأخیر بلوغ در فرد هیپوگنادوتروپیک به علت تأخیر سرشتی است یا هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، به کار رود. پاسخ LH (اما نه پاسخ FSH) به یک مقدار منفرد GnRH را می‌توان برای افتراق این دو حالت از هم به‌کار برد. سطوح سرمی LH قبل و در فواصل مختلف پس از تجویز دفعی وریدی یا زیرجلدی GnRH اندازه‌گیری می‌شود. افزایش در LH سرم با اوج غلظتی که فراتر از ۸mIU/mL-۵ است طبیعی محسوب شده و بر شروع بلوغ دلالت می‌کند. پاسخ مختل از هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک به علت بیماری هیپوفیزی یا هیپوتالاموسی حکایت دارد، اما تأخیر سرشتی بلوغ را رد نمی‌کند.

B. سرکوب تولید گونادوتروپین

۱. بیش‌تحریکی کنترل شده تخمدان ـــ در بیش تحریکی کنترل شده تخمدان که سبب ایجاد چند تخمک بالغ برای فن‌آوری کمک به تولیدمثل نظیر لقاح آزمایشگاهی می‌شود، سرکوب ترشح درون‌زاد LH که می‌تواند منجر به شروع پیش از موعد تخمک‌گذاری شود، الزامی است. ایمنی سرکوب بیشتر با تجویز زیرجلدی روزانه لوپرولید یا کاربرد روزانه استنشاقی نافارلین، حاصل می‌شود. در مورد لوپرولید، درمان معمولاً با ۱mg روزانه به مدت ۱۰ روز تا زمان بروز خونریزی قاعدگی، شروع می‌شود. در آن هنگام، مقدار مصرف به ۰/۵mg روزانه تا زمان تجویز hCG، کاهش می‌یابد (شکل ۳-۳۷). در مورد نافارلین، مقدار شروع بیشتر ۴۰۰mcg دو بار در روز است که با شروع خونریزی قاعدگی به ۲۰۰mcg کاهش می‌یابد. در زنانی که پاسخ کمی به پروتکل استاندارد می‌دهند، پروتکل‌های جانشین که از دوره‌های کوتاهتر و مقادیر کمتر آگونیست‌های GnRH استفاده می‌کنند، می‌توانند پاسخ فولیکولی به گونادوتروپین‌ها را افزایش دهند.

۲. اندومتریوز ـــ اندومتریوز سندرمی است که با درد شکمی دوره‌ای در زنان یائسه نشده ظاهر می‌شود و به علت وجود بافت اندومتریومی حساس به استروژن در خارج رحم است. درد ناشی از اندومتریوز بیشتر با عدم مواجهه با تغییرات دوره‌ای در غلظت‌های استروژن و پروژسترون که بخش طبیعی چرخه قاعدگی هستند، کاهش می‌یابد. سرکوب تخمدانی ناشی از درمان مستمر با یک آگونیست GnRH، به شدت غلظت‌های استروژن و پروژسترون را کاهش می‌دهد و از تغییرات دوره‌ای جلوگیری می‌کند. مدت توصیه شده درمان با آگونیست GnRH به ۶ ماه محدود می‌شود چرا که سرکوب تخمدان بیش از این مدت می‌تواند به کاهش دانسیتهٔ استخوانی بیانجامد. لوپرولید، گوسرلین و نافارلین برای این منظور تأیید شده‌اند. لوپرولید و گوسرلین به صورت فرآورده‌های آهسته‌رهشی که فعالیت مداوم آگونیستی GnRH را برای ۱ تا ۳ ماه تأمین می‌کنند، به کار می‌رود. نافارلین روزی دو بار به صورت افشانه بینی و به میزان ۰/۲mg در هر افشانه استفاده می‌شود.

۳. لیومیوم رحمی (فیبروئیدهای رحمی) ـــ لیومیوم‌های رحمی، رشد خوش‌خیم، حساس به استروژن و لیفی بافت رحمی هستند که می‌توانند سبب منوراژی به همراه کم‌خونی و درد لگنی شوند. درمان ۶-۳ ماهه با آگونیست GnRH از اندازه بافت لیفی می‌کاهد و باید برای درمان کم‌خونی با مکمل آهن همراه گردد. اثرات آگونیست‌های GnRH گذرا است. که تا حدودی سبب عود رشد لیومیوما به ابعاد سابق (چند ماه پس از قطع مصرف) می‌شود. آگونیست‌های GnRH به طور گسترده به عنوان درمان پیش از عمل جراحی لیومیوم رحمی کاربرد دارند که هم در جراحی میومکتومی و هیسترکتومی مصرف می‌شود. آگونیست‌های GnRH پارامترهای هماتولوژیک را بهبود بخشیده، طول دوره بستری را کاهش داده و از دست دادن خون، زمان جراحی و درد ناشی از جراحی را (با مصرف ۳ ماهه پیش از جراحی) کاهش می‌دهد.

۴. سرطان پروستات ـــ درمان آنتی‌آندروژن روش درمانی اولیه و اصلی سرطان پروستات است. درمان ترکیبی با آنتی‌آندروژن‌ها به همراه آگونیست GnRH به‌طور مستمر و یک آنتاگونیست گیرنده آندروژن نظیر فلوتامید (فصل ۴۰ را ببینید) در کاهش سطح سرمی تستوسترون و اثرات آن، مشابه جراحی است. لوپرولید، گوسرلین، هیسترلین و تریپتورلین برای این مقصود تأیید شده‌اند. فرمولاسیون ارجح یکی از اشکال طولانی‌اثری است، داروی فعال را به مدت ۱، ۳، ۴، ۶ یا ۱۲ ماه فراهم می‌کند. در ۱۰-۷ روز اول درمان با آنالوگ GnRH، سطوح سرمی

تستوسترون به علت اثر آگونیستی دارو، افزایش می‌یابد؛ این امر سبب تشدید درد در بیماران مبتلا به متاستازهای مهره‌ای می‌شود. این روش درمانی می‌تواند علایم ناشی از احتباس ادراری را بدتر کند. این موارد شعله‌ور شدن تومورها، معمولاً با تجویز همزمان یک بیکالوتامید یا آنتاگونیستی دیگر گیرنده آندروژنی (فصل ۴۰ را ببینید) قابل پیشگیری است. در مدت ۲ هفته، سطوح سرمی تستوسترون به محدودهٔ هیپوگنادی افت می‌کند.

۵. بلوغ زودرس مرکزی ــ تجویز مستمر آگونیست GnRH برای درمان بلوغ زودرس مرکزی (شروع صفات ثانویه جنسی قبل از ۷ تا ۸ سالگی در دختران و ۹ سالگی در پسران) لازم است. پیش از آغاز درمان با آگونیست GnRH، ابتدا بایستی بلوغ زودرس با بررسی پاسخ گونادوتروپین دوران بلوغ به GnRH و یا در آزمون دوز آنالوگ GnRH به تأیید برسد. درمان به‌طور بارز در کودکان مبتلا به کوتاهی قد (که با میزان رشد استخوان مشخص می‌شود) و یا در افرادی که ویژگی‌های صفات ثانویه جنسی یا خونریزی سبب اختلالات جدی احساسی می‌شود، صورت می‌پذیرد. اگرچه بلوغ پیش‌رس مرکزی اغلب ایدیوپاتیک است اما بررسی پاتولوژی سیستم عصبی مرکزی با عکس‌برداری MRI قسمت هیپوتالاموس هیپوفیز بسیار بااهمیت است.

درمان اغلب با تجویز داخل عضله تزریق depot لوپرولیداستات و یا کاشت هیسترلین‌استات در زیر پوست به صورت سالانه صورت می‌پذیرد. رژیم‌های درمانی زیرجلدی به صورت یک بار در روز و یا رژیم‌های حاوی اسپری مورد مصرف در بینی آگونیست‌های GnRH به صورت چند بار در روز موجود است. درمان با آگونیست GnRH معمولاً تا ۱۱ سالگی در دختران و ۱۲ سالگی در پسران ادامه می‌یابد.

۶. سایر موارد ــ سایر کاربردهای بالینی سرکوب گنادی با درمان مستمر آگونیست GnRH در موارد سرطان پستان و تخمدان، به کار می‌رود. یک راهنمای مصرف بالینی به‌تازگی منتشر شده است که مصرف آگونیست‌های GnRH را در بزرگسالان دوجنسی که به تازگی بالغ شده‌اند برای مهار بلوغ درونزاد پیش از درمان‌های بعدی با هورمون‌های گونادی توصیه می‌کند.

سمیت

گنادورلین می‌تواند سبب سردرد، سبکی و تهوع و گرگرفتگی شود. تورم موضعی بیشتر در موارد تجویز زیرجلدی در محل تزریق دیده می‌شود. درماتیت افزایش حساسیتی سراسری پس از تجویز طولانی‌مدت زیرجلدی دیده می‌شود. واکنش‌های نادر افزایش حساسیتی حاد شامل برونکواسپاسم و آنافیلاکسی هستند. آپوپلکسی ناگهانی هیپوفیزی و کوری در یک بیمار مبتلا به تومور هیپوفیزی مترشحه گونادوتروپین به دنبال تجویز GnRH گزارش شده است.

درمان مستمر در زنان با آنالوگ GnRH (لوپرولید، نافارلین، گوسرلین) سبب علایم شاخص یائسگی می‌شود که شامل گرگرفتگی، تعریق و سردرد است. افسردگی، کاهش میل جنسی، درد سراسری، خشکی مهبل و آتروفی پستان نیز ممکن است رخ دهد. کیست‌های تخمدانی ممکن است ۲ ماه پس از درمان ایجاد شوند و بیشتر پس از ۶ هفته درمان بیشتر، برطرف می‌شوند اما کیست‌ها ممکن است باقی مانده و نیازمند قطع درمان شوند. کاهش تراکم استخوان و پوکی استخوان با مصرف بلندمدت رخ می‌دهد و بنابراین قبل از تکرار دورهٔ درمان باید بیماران را با دانسیتومتری پایش کرد. بسته به بیماری که در حال درمان با آگونیست GnRH است ممکن است بتوان علایم و نشانه‌های وضعیت هیپواستروژنیک را بدون کاهش اثر بالینی و با افزودن یک مقدار اندک پروژستین به تنهایی و یا در ترکیب با دوزهای کم استروژن برطرف نمود. موارد منع مصرف آگونیست‌های GnRH در زنان شامل بارداری و شیردهی است.

در مردانی که تحت درمان مستمر با آگونیست GnRH هستند، عوارض جانبی شامل گرگرفتگی و تعریق، ادم، ژنیکوماستی، کاهش میل جنسی، کاهش هماتوکریت، کاهش تراکم استخوانی، ضعف و واکنش‌های محل تزریق است. درمان با آنالوگ GnRH در کودکان عموماً به خوبی تحمل می‌شود. اما عود موقت بلوغ زودرس ممکن است در چند هفته اول درمان دیده شود. افشانه بینی نافارلین ممکن است سبب سینوزیت شده یا آن را بدتر کند.

آنتاگونیست‌های گیرنده GnRH

چهار دکاپپتید صناعی که به صورت آنتاگونیست‌های رقابتی گیرنده‌های GnRH عمل می‌کنند برای کاربرد بالینی در دسترس هستند. **گانیرلیکس**[1]، **سترورلیکس**[2]، **آبارلیکس**[3] و **دگارلیکس**[4] ترشح FSH و LH را به صورت وابسته به دوز مهار

1- Ganirelix
2- Cetrorelix
3- Abarelix
4- Degarelix

می‌کنند. گانیرلیکس و سترورلیکس برای کاربرد در بیش‌تحریکی کنترل شده تخمدان به کار می‌رود، در حالی که آبارلیکس و دگارلیکس در مردان دچار سرطان پیشرفته پروستات تأیید شده است.

فارماکوکینتیک

گانیرلیکس و سترورلیکس پس از تجویز زیرجلدی به سرعت جذب می‌شوند. تجویز روزانه ۰/۲۵mg خاصیت آنتاگونیستی GnRH را حفظ می‌کند. همچنین تک‌دوز ۳mg سترورلیکس ترشح LH را به مدت ۹۶ ساعت سرکوب می‌کند. درمان دگارلیکس با ۲۴۰ میلی‌گرم به صورت دو تزریق زیرجلدی آغاز می‌شود. دوز نگهدارنده به صورت تزریق زیرجلدی ۸۰ میلی‌گرم هر ۲۸ روز است. دوز توصیه شده برای آبارلیکس ۱۰۰ میلی گرم به صورت عضلانی هر ۲ هفته به صورت ۳ دوز و هر ۴ هفته پس از آن مصرف می‌شود.

فارماکولوژی بالینی

A. سرکوب تولید گنادوتروپین

آنتاگونیست‌های GnRH برای پیشگیری از تولید LH در هنگام بیش‌تحریکی کنترل شده تخمدان به کار می‌روند. این داروها مزایای زیادی بر درمان مستمر با آگونیست GnRH دارند. از آنجا که آگونیست‌های GnRH، اثر آنتاگونیستی فوری ایجاد می‌کنند، می‌توان کاربرد آنها را تا روز ۸-۶ چرخه لقاح آزمایشگاهی به تأخیر انداخت (شکل ۳-۳۷) و در نتیجه مدت تجویز را کوتاهتر نمود. همچنین به نظر می‌رسد این داروها اثر منفی کمتری بر پاسخ تخمدان به تحریک گونادوتروپین داشته باشند که سبب کاهش مدت کلی و مقدار مصرف گونادوتروپینی می‌شود. از طرف دیگر، از آنجا که اثر آنتاگونیستی آنها پس از توقف مصرف آن به سرعت معکوس می‌شود، پایبندی به رژیم درمانی ضروری است. آنتاگونیست‌ها سبب سرکوب کامل‌تر ترشح گونادوتروپین نسبت به آگونیست‌ها می‌شوند. این نگرانی وجود دارد که سرکوب LH استروئیدسازی تخمدانی را در حدی مهار کند که سبب اختلال در رشد و تکامل فولیکولی در هنگام استفاده از FSH نوترکیب یا تلخیص شده در مرحله فولیکولی چرخه لقاح آزمایشگاهی شود. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که در صورت استفاده از روش درمانی GnRH میزان بارداری در چرخه‌های لقاح آزمایشگاهی در مقایسه با چرخه‌هایی که از درمان آگونیست GnRH استفاده کرده‌اند، کمتر است.

B. سرطان پیشرفته پروستات

دگارلیکس برای درمان سرطان بی‌علامت و پیشرفته پروستات به کار می‌رود. این آنتاگونیست GnRH از غلظت گنادوتروپین‌ها و آندروژن با سرعت بیشتری نسبت به آگونیست‌های GnRH می‌کاهد و مانع افزایش تستوسترون می‌شود که در موارد درمان با آگونیست GnRH دیده می‌شود.

سمیت

گانیرلیکس و سترورلیکس در صورتی که برای بیش‌تحریکی کنترل شده تخمدان به کار روند، به خوبی تحمل می‌شوند، شایع‌ترین عارضه جانبی آنها تهوع و سردرد است. در حین درمان مردان مبتلا به سرطان پروستات، دگارلیکس سبب واکنش در محل تزریق و افزایش آنزیم‌های کبدی دگارلیکس همانند درمان مستمر با آگونیست GnRH سبب علایم و نشانه‌های کمبود آندروژن همچون گرگرفتگی و افزایش وزن می‌شود.

پرولاکتین

پرولاکتین هورمون پپتیدی ۱۹۸ اسید آمینه‌ای است که در هیپوفیز قدامی تولید می‌شود. ساختار آن مشابه GH است. پرولاکتین هورمون اصلی شیردهی است. تولید شیر بر اثر پرولاکتین در هنگامی که سطوح در گردش کافی از استروژن‌ها، پروژستین‌ها، کورتیکواستروئیدها و انسولین وجود داشته باشد، تحریک می‌شود. کمبود پرولاکتین که در موارد نادر نقص هیپوفیز دیده می‌شود ـ با ناتوانی در شیردهی یا نقایص مرحله لوتئال خود را نشان می‌دهد. هیچگونه فرآورده‌ای از پرولاکتین جهت مصرف در افرادی که نقص پرولاکتین دارند دیده نمی‌شود.

در برش بخش هیپوفیز یا ترومای سر فشار وارد بر ساقه به واسطه توده سلار (sellar) یا در مواردی از تخریب هایپوتالاموس، سطح پرولاکتین ممکن است به واسطه افزایش نقص در تولید دوپامین (هورمون مهارکننده پرولاکتین) در هیپوفیز افزایش یابد. اغلب پرولاکتین به واسطه آندومای متشرحه پرولاکتین افزایش می‌یابد. علاوه بر آن برداروها سبب بالا رفتن پرولاکتین می‌شوند که شامل داروی ضد سایکوز و داروهای گوارش که به عنوان آنتاگونیست گیرنده دوپایین شناخته می‌شوند، می‌باشند، هایپرپرولاکتینمی سبب هایپوگونادیسم می‌باشد که با ناباروری، اولیگوآمنوره یا آمنوره و گالاکتوره در زنان پیش از دوره قاعدگی می‌شود. همچنین سبب کاهش میل جنسی، اختلالات نعوظ و ناباروری در مردان می‌شود. در موارد

تومورهای بزرگ (ماکروآدنوم) می‌تواند با علائمی از توده‌های هیپوفیزی باشد و موجب بروز تغییرات بینایی ناشی از فشار بر عصب بینائی شود. هیپوگونادیسم ناشی از هایپرپرولاکتینمی به دنبال مهار ترشح GnRH رخ می‌دهد. در بیماران با هایپرپرولاکتینمی مهار پرولاکتین می‌تواند با آگونیست‌های دوپامین بدست آید که می‌تواند بر هیپوفیز اثر نموده و تشرح پرولاکتین را مهار کند.

آگونیست‌های دوپامینی

آدنوم‌هایی که پرولاکتین بیش از حد ترشح می‌کنند معمولاً حساسیت به مهار دوپامین هیپوفیز را حفظ می‌کند. **بروموکریپتین**[1] و **کابرگولین**[2] مشتقات ارگوت هستند (فصول ۱۶ و ۲۸ را ببینید) که تمایل بالایی برای گیرنده‌های دوپامینی D_2 دارند. **کویناگولید** که در اروپا تأیید شده است یک داروی غیرارگوتی است که تمایل گیرنده D_2 آن به‌طور مشابهی بالاست. ساختار شیمیایی و تظاهرات فارماکوکینتیک آلکالوئیدهای ارگوت در فصل ۱۶ آمده است.

آگونیست‌های دوپامینی سبب مهار آزادسازی پرولاکتین به شیوه‌ای مؤثرتر در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی می‌شود. در بیماران مبتلا به آکرومگالی آزادسازی GH کاهش می‌یابد البته تأثیر آن به همان میزان است. بروموکریپتین نیز در بیماری پارکینسون و برای پیشبرد عملکرد حرکتی و کاهش نیاز به لوودوپا (فصل ۲۸ را ببینید) به کار می‌رود. آگونیست‌های D_2 غیرارگوتی جدیدتر مورد استفاده در بیماری پارکینسون (پرامی‌پکسول و روپی‌نیرول؛ فصل ۲۸ را ببینید) با شیردهی تداخل می‌کنند اما برای درمان هیپرپرولاکتینمی به کار نمی‌روند.

فارماکوکینتیک

همه آگونیست‌های دوپامینی موجود به صورت فرآورده‌های خوراکی فعال است و همگی پس از متابولیسم دفع می‌شوند. این داروها همچنین پس از تعبیه قرص‌های مهبلی، به‌طور سیستمیک جذب می‌شوند. کابرگولین با نیمه عمر تقریبی ۶۵ ساعت، طولانی‌ترین مدت اثر را دارد. کویناگولید نیمه عمری حدود ۲۰ ساعت دارد، در حالی‌که نیمه عمر بروموکریپتین حدود ۷ ساعت است. پس از تجویز مهبلی، سطوح سرمی به آهستگی افزایش می‌یابند.

فارماکولوژی بالینی

A. هیپرپرولاکتینمی

آگونیست دوپامینی درمان طبی استاندارد هیپرپرولاکتینمی می‌باشد. این قبیل داروها، تومورهای مترشحه پرولاکتین در هیپوفیز را کوچک می‌کنند، از سطوح پرولاکتین در گردش می‌کاهند و تقریباً در ۷۰٪ زنان مبتلا به میکروآدنوم و ۳۰٪ زنان مبتلا به ماکروآدنوم سبب بازگشت و حفظ تخمک‌گذاری می‌شوند (شکل ۴-۳۷). کابرگولین به‌صورت خوراکی یا مهبلی به میزان ۰/۲۵mg دو بار در هفته آغاز می‌شود. می‌توان دارو را به تدریج و بر طبق مؤلفه‌های سرمی پرولاکتین تا حداکثر ۱mg دو بار در هفته افزایش داد. بروموکریپتین بیشتر به صورت روزانه و پس از عصرانه با مقدار اولیه ۱/۲۵mg آغاز می‌شود؛ سپس این مقدار تا حد تحمل بالا می‌رود. اغلب بیماران به ۲/۵-۷/۵mg روزانه نیاز دارند. اشکال بروموکریپتین طولانی‌اثر خوراکی (Porlodel SRO) و اشکال عضلانی (Parlodel L.A.R) در خارج از ایالات متحده موجود هستند.

B. شیردهی فیزیولوژیک

در گذشته آگونیست‌های دوپامینی برای پیشگیری از بزرگی پستان در مواردی که شیردهی انجام نمی‌شد، به کار می‌رفتند. کاربرد آنها بدین منظور به علت سمیت آنها منع شده است (سمیت و موارد منع مصرف را ببینید).

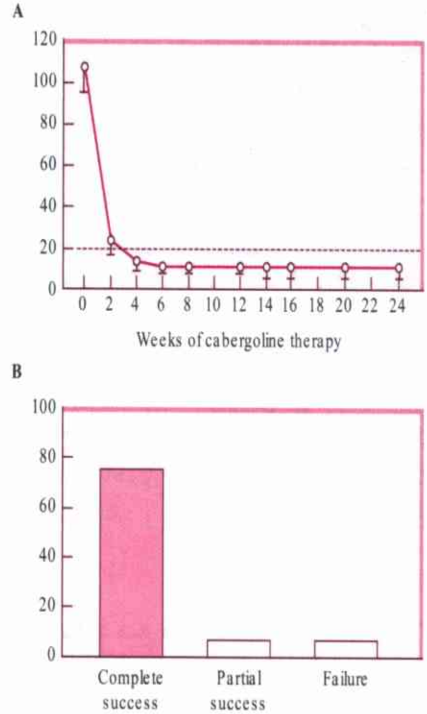
C. آکرومگالی

یک آگونیست دوپامینی به تنهایی یا به همراه جراحی هیپوفیزی، درمان پرتوتابی یا تجویز اکتریوتاید می‌توان برای درمان آکرومگالی به کار رود. مقادیر مورد نیاز بیش از چیزی است که در درمان هیپرپرولاکتینمی به کار می‌رود. برای مثال، بیماران مبتلا به آکرومگالی نیازمند ۲۰-۳۰ mg/d بروموکریپتین هستند و به‌ندرت به تنهایی به بروموکریپتین پاسخ می‌دهند، مگر آنکه تومور هیپوفیزی آنها به همان اندازه GH، پرولاکتین ترشح کند.

سمیت و موارد منع مصرف

آگونیست‌های دوپامین می‌توانند سبب تهوع، سردرد، سبکی سر، کاهش فشارخون وضعیتی و خستگی شوند. گاهی تظاهرات روانی حتی در مقادیر کمتر رخ می‌دهد و برطرف‌شدن آنها ممکن است ماه‌ها به طول بینجامد. اریترومیالژیا به‌ندرت دیده می‌شود. مقادیر بالای فرآورده‌های مشتق از ارگوت می‌توانند سبب

1- Bromocriptine
2- Cabergoline



شکل ۴-۳۷. نتایج بالینی کابرگولین در زنان دچار هیپرپرولاکتینمی و عدم تخمک‌گذاری. **A.** خط نقطه‌چین نشان‌دهنده حد فوقانی غلظت طبیعی پرولاکتین است. **B.** موفقیت کامل به صورت بارداری یا حداقل دو قاعدگی پی در پی با شواهدی از تخمک‌گذاری در حداقل یکی از آنها تعریف می‌گردد. موفقیت نسبی دو چرخه قاعدگی به عدم وجود شواهدی از تخمک‌گذاری یا فقط یک چرخه تخمک‌گذاری اطلاق می‌گردد. شایع‌ترین دلایل قطع مطالعه، تهوع، سردرد، سرگیجه، درد شکمی و خستگی بوده است.

وازواسپاسم محیطی انگشتان به علت سرما شوند. ارتشاحات ریوی با درمان طولانی‌مدت با مقادیر بالا دیده می‌شود. کابرگولین کمتر از بروموکریپتین سبب تهوع می‌شود. تجویز مهبلی دارو از تهوع می‌کاهد، اما ممکن است سبب تحریک موضعی شود.

درمان با آگونیست دوپامین در هفته‌های اول بارداری با افزایش خطر سقط خودبخودی یا ناهنجاری‌های مادرزادی همراهی نداشته است. با اینکه تجارب طولانی‌تری از ایمنی بروموکریپتین در اوایل بارداری وجود دارد، اما شواهد روزافزون نشان می‌دهند که کابرگولین نیز در زنان مبتلا به ماکروآدنوم‌ها که باید درمان با آگونیست دوپامین را در زمان بارداری ادامه دهند، نیز بی‌خطر است. در بیماران مبتلا به آدنوم‌های کوچک هیپوفیزی، درمان با آگونیست دوپامین در هنگام لقاح و بارداری قطع می‌شود، چون رشد میکروآدنوم‌ها در هنگام بارداری نادر است. بیمارانی که آدنوم‌های خیلی بزرگ دارند باید جلوی رشد تومور در آنها گرفته شود و اغلب لازم است آگونیست دوپامین در سراسر بارداری ادامه یابد. گزارش های معدودی از سکته مغزی یا ترومبوز کرونری در دوران پس از زایمان در زنانی که از بروموکریپتین برای سرکوب شیردهی پس از زایمان استفاده کرده‌اند، در دست است.

■ هورمون‌های هیپوفیز خلفی

دو هورمون هیپوفیز خلفی ـ وازوپرسین و اکسی‌توسین ـ در جسم سلولی نورون‌های هیپوتالاموس ساخته می‌شوند و از طریق آکسون آنها به هیپوفیز خلفی می‌رود، در آنجا ذخیره می‌شود و سپس وارد جریان خون می‌شود. هر یک از این دو هورمون کاربردهای بالینی محدود، اما مهمی دارند.

اکسی‌توسین

اکسی‌توسین هورمون پپتیدی است که از هیپوفیز خلفی ترشح می‌شود و در زایمان و وضع حمل و تحریک خروج شیر در زنان شیرده نقش دارد. در نیمه دوم بارداری، عضلات صاف رحم با افزایش بیان گیرنده‌های اکسی‌توسین روبرو شده و به‌طور فزاینده‌ای به عمل تحریکی اکسی‌توسین درون‌زاد حساس می‌شوند.

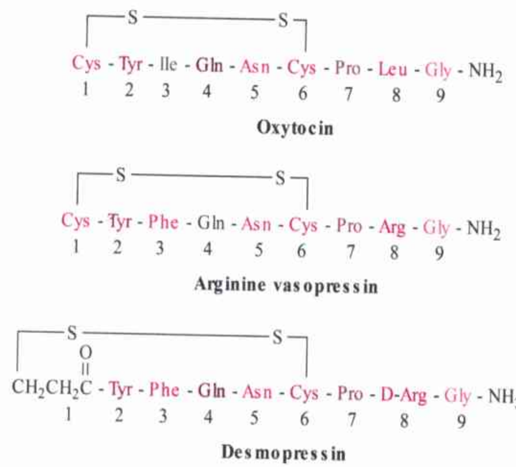
شیمی و فارماکوکینتیک

A. ساختار

اکسی‌توسین پپتید ۹ اسید آمینه‌ای است که پیوند متقاطع درون پپتیدی دی‌سولفیدی دارد (شکل ۵-۳۷). توالی اسید آمینه‌ای در موقعیت ۸ و ۳ با وازوپرسین متفاوت است.

B. جذب، متابولیسم و دفع

اکسی‌توسین به صورت وریدی برای آغاز و تقویت زایمان تجویز می‌شود. اکسی‌توسین می‌تواند به صورت عضلانی برای کنترل خونریزی پس از زایمان به کار رود. اکسی‌توسین به پروتئین‌های پلاسما متصل نمی‌شود و از راه کلیه‌ها و کبد با نیمه عمر در گردش ۵ دقیقه دفع می‌شود.



شکل ۵-۳۷. هورمون‌های هیپوفیز خلفی و دسموپرسین.

فارماکودینامیک

اکسی‌توسین از راه گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G و سیستم پیام‌رسان ثانویه فسفواینوزیتید ـ کلسیم برای انقباض عضله صاف رحمی عمل می‌کند. اکسی‌توسین همچنین سبب تحریک آزادسازی پروستاگلندین‌ها و لکوترین‌هایی می‌شود که انقباض رحمی را تقویت می‌کنند. اکسی‌توسین در مقادیر اندک سبب افزایش تواتر و قدرت انقباضات رحمی می‌شود. در مقادیر بالاتر، اکسی‌توسین سبب انقباض مداوم می‌شود.

اکسی‌توسین سبب انقباض سلول‌های میواپی‌تلیال دور آلوئل‌های پستانی می‌شود که به خروج شیر می‌انجامد. بدون انقباض القا شده توسط اکسی‌توسین، شیردهی به‌طور طبیعی رخ نخواهد داد. در غلظت‌های بالا، اکسی‌توسین فعالیت ضعیف ضد ادراری و اثر انقباضی به علت فعالیت گیرنده‌های وازوپرسین دارد.

فارماکولوژی بالینی

اکسی‌توسین جهت القای زایمان در شرایطی که القا زایمان ضروری باشد نظیر دیابت مادری غیرقابل کنترل، تشدید پراکلامپسی عفونت داخل رحمی یا پارگی رحم بعد از هفته ۳۴ حاملگی مصرف می‌شود. این دارو زایمان را تشدید می‌کند. این دارو در کنترل خونریزی واژنی ناشی از آتونی رحمی پس از زایمان کاربرد دارد.

اکسی‌توسین قبل از زایمان معمولاً به صورت وریدی و از راه پمپ تزریق با پایش مناسب جنین و مادر تجویز می‌شود. برای القای زایمان، سرعت شروع 0/5-2mU/min است که هر ۶۰-۳۰ دقیقه افزایش می‌یابد تا به الگوی انقباض فیزیولوژیک خود برسد. حداکثر سرعت تجویز 20mU/min است، در موارد خونریزی پس از زایمان، ۴۰-۱۰ واحد به یک لیتر دکستروز ۵٪ افزوده می‌شود و سرعت تجویز برای کنترل آتونی رحم تیتراژ می‌شود. روش دیگر ۱۰ واحد اکسی‌توسین را می‌توان از راه عضلانی و پس از خروج جفت تزریق کرد.

در حین زایمان، اکسی‌توسین سبب القای انقباضات رحمی می‌شود که به‌طور موقت جریان خون جفتی به جنین را کاهش می‌دهند. آزمون چالش اکسی‌توسین، پاسخ سرعت ضربان قلب جنین را به تجویز استاندارد اکسی‌توسین می‌سنجد و اطلاعاتی از ذخیره گردش خون جفتی فراهم می‌کند. پاسخ غیرطبیعی به صورت کندشدن تأخیری ضربان قلب جنین است که نشان از هیپوکسی جنینی دارد و ممکن است فوریت زایمان سزارین را ایجاب کند.

سمیت و موارد منع مصرف

هنگامی که اکسی‌توسین به‌طور منطقی تجویز شود، سمیت جدی نادر است. سمیت به علت تحریک بیش از حدّ انقباضات رحمی یا فعالیت از حد گذشتهٔ گیرنده‌های وازوپرسین است. تحریک بیش از حد انقباضات رحمی قبل از زایمان می‌تواند به دیسترس جنینی، کنده‌شدگی جفت یا پارگی رحم بینجامد. این عوارض را می‌توان با استفاده از تجهیزات پایش جفت به سرعت تشخیص داد. غلظت‌های بالای اکسی‌توسین با فعالیت گیرنده‌های وازوپرسین می‌تواند سبب احتباس شدید مایع و مسمومیت با آب شود و به هیپوتالاموس، نارسایی قلبی، تشنج و مرگ بینجامد. تجویز دفعی اکسی‌توسین می‌تواند سبب افت فشارخون شود. به منظور پیشگیری از افت فشارخون، اکسی‌توسین به صورت وریدی و یک محلول رقیق با سرعت کنترل شده تجویز می‌شود.

موارد منع مصرف اکسی‌توسین شامل دیسترس جنینی، نارسی، تظاهرات جنینی غیرطبیعی، عدم تناسب سری لگنی و سایر مواردی است که رحم را مستعد پارگی می‌کند.

آنتاگونیست اکسی‌توسین

آتوسیبان[1] آنتاگونیست گیرنده اکسی‌توسین است که در خارج از ایالات متحده برای درمان زایمان زودرس (توکولیز) تأیید شده

1- Atosiban

است. آتوسیبان شکل تعدیل یافته اکسی‌توسین است که به صورت وریدی به مدت ۴۸-۲ ساعت تجویز می‌شود. در تعداد کمی از کارآزمایی‌های بالینی چاپ شده، آتوسیبان همانند توکولیتیک‌های آگونیست بتا آدرنوسپتور مؤثر بوده و عوارض جانبی کمتری داشته است. در سال ۱۹۹۸ FDA آتوسیبان را به علت نگرانی از تأثیر و ایمنی آن تأیید نکرد.

وازوپرسین (هورمون ضد ادراری، ADH)

وازوپرسین هورمونی پپتیدی است که از هیپوفیز خلفی در پاسخ به تونوسیته در حال افزایش پلاسما یا کاهش فشارخون ترشح می‌شود. وازوپرسین دارای خصایص ضد ادراری و وازوپرسوری است. کمبود این هورمون منجر به دیابت بیمزه می‌شود (فصول ۱۵ و ۱۷ را ببینید).

شیمی و فارماکوکینتیک

A. ساختار

وازوپرسین یک هورمون غیرپپتیدی با ۶ حلقه اسید آمینه‌ای و یک زنجیره جانبی ۳ اسید آمینه‌ای است. باقی ساختار در موقعیت ۸، در انسان‌ها و در غالب پستانداران بجز خوک و گونه‌های مشابه که وازوپرسین در آنها دارای لیزین در همان موقعیت است، دارای آرژینین است. دسموپرسین استات (DDAVP، ۱- دس‌آمینو -۸- دی - آرژینین وازوپرسین) یک آنالوگ صناعی طولانی‌اثر وازوپرسین است که فعالیت آن حداقل است و نسبت اثر ضد ادراری به گشادکنندگی عروق آن ۴۰۰۰ برابر وازوپرسین است. **دسموپرسین** در موقعیت ۱ دچار تغییر شده و دارای اسید آمینه در موقعیت ۸ است. دسموپرسین همانند وازوپرسین و اکسی‌توسین پیوند دی‌سولفیدی بین موقعیت ۱ و ۶ دارد.

B. جذب، متابولیسم و دفع

وازوپرسین به صورت وریدی یا عضلانی تجویز می‌شود. نیمه عمر وازوپرسین در گردش تقریباً ۱۵ دقیقه است و متابولیسم کلیوی و کبدی آن از طریق احیا پیوند دی‌سولفیدی و شکست پپتیدی است.

دسموپرسین را می‌توان به صورت وریدی، زیرجلدی، استنشاقی یا خوراکی تجویز نمود. نیمه عمر وازوپرسین در گردش ۲/۵-۱/۵ ساعت است. دسموپرسین استنشاقی به صورت افشانه تک‌واحدی که در هر استنشاق ۱۰mcg دارو را انتقال می‌دهد موجود است و قطر لوله آن را می‌توان برای انتقال دقیق‌تر دارو تنظیم نمود. فراهمی‌زیستی این شکل از دارو ۴-۳ درصد بوده و فراهمی‌زیستی شکل خوراکی دسموپرسین کمتر از ۱ درصد است.

فارماکودینامیک

وازوپرسین دو زیرگروه گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G را فعال می‌کند (فصل ۱۷ را ببینید). گیرنده‌های V_1 روی سلول‌های عضلات صاف واقعند و انقباض عروقی متوسطی را از راه جفت شدن با پروتئین‌های G_q و فسفولیپاز C ایجاد می‌کنند. گیرنده‌های V_2 روی سلول‌های توبول‌های کلیوی واقع هستند و با افزایش تراوایی به آب و بازجذب آن از طریق G_s در لوله‌های جمع‌کننده سبب کاهش دفع ادرار می‌شوند. گیرنده‌های بسته V_2 خارج کلیوی آزادسازی عامل انعقادی VIII و فون‌ویلبراند را تنظیم می‌کنند.

فارماکولوژی بالینی

وازوپرسین و دسموپرسین درمان‌های انتخابی دیابت بیمزه هیپوفیزی هستند. مقدار مصرف دسموپرسین ۱۰-۴۰mcg (۰/۱-۰/۴mL) در دو یا سه دوز جداگانه به‌صورت افشانه بینی یا قرص خوراکی، ۰/۱-۰/۲mg دو تا سه بار روزانه است. مقدار مصرف به‌صورت تزریقی (۰/۲۵-۱mL) ۱-۴mcg هر ۲۴-۱۲ ساعت برا ی‌درمان پرادراری، پرنوشی یا هیپرناترمی است. درمان دسموپرسین در زمان خواب به‌صورت استنشاقی یا خوراکی شب‌ادراری را با کاهش تولید شبانه ادرار، بهبود می‌دهد. تزریق وازوپرسین در درمان برخی موارد خونریزی از واریس مری و خونریزی دیورتیکولی کولون مؤثر است. دوز بالای وازوپرسین به صورت ۴۰ واحد بلوس وریدی می‌تواند جهت جایگزینی اپی‌نفرین در شرایط پیشرفته قلبی و عروقی (ACLS) مصرف شود.

دسموپرسین برای درمان کواگولوپاتی در بیماری هموفیلی A و فون‌ویلبراند استفاده می‌شود (فصل ۳۴ را ببینید).

سمیت و موارد منع مصرف

سردرد، تهوع، کرامپ‌های شکمی، برانگیختگی و واکنش‌های حساسیتی به‌ندرت رخ می‌دهد. مصرف بیش از اندازه سبب هیپوناترمی و تشنج می‌شود.

وازوپرسین (اما نه دسموپرسین) می‌تواند سبب انقباض عروقی شده و در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر باید با احتیاط مصرف شود. استنشاق دسموپرسین از راه بینی در صورت وجود احتقان بینی کمتر مؤثر است.

آنتاگونیست‌های وازوپرسین

گروهی از آنتاگونیست‌های غیرپپتیدی گیرنده‌های وازوپرسین برای استفاده در بیماران مبتلا به هیپوناترمی یا نارسایی حاد قلبی که اغلب با غلظت‌های بالای وازوپرسین همراهند، در دست تحقیق قرار دارند. **کونیواپتان**[1] تمایل بالایی برای گیرنده‌های V_{1a} و V_2 دارد. **تولواپتان**[2] ۳۰ برابر تمایل بیشتری برای گیرنده V_2 نسبت به V_1 دارد. در چندین کارآزمایی بالینی، هر دو دارو علایم را تخفیف می‌دهند و از علایم بالینی هیپوناترمی و نارسایی قلبی می‌کاهند. کونیواپتان برای تجویز وریدی در موارد هیپوناترمی، اما نه در نارسایی احتقانی قلب توسط FDA تأیید شده است. درمان با تولواپتان به مدت ۳۰ روز محدود شده است زیرا خطر بروز سمیت کبدی تهدیدکننده حیات و نارسایی کبدی وجود دارد. چند آنتاگونیست گیرنده غیرانتخابی غیرپپتیدی وازوپرسین برای این اختلالات در دست بررسی هستند (فصل ۱۵ را ببینید).

پاسخ مطالعه مورد

اگرچه GH می‌تواند تا حدودی اثرات مستقیمی بر رشد داشته باشد، اما به نظر می‌رسد که GH رشد استخوان‌ها را از راه تولید فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1) میانجی‌گری می‌کند. این فاکتور به صورت الگوی اتوکرین یا پاراکرین عمل می‌کند. IGF-1 همچنین رشد قد را از راه مکانیسم آندوکرینی نیز تحریک می‌کند. بیضه‌های کوچک و میکروفالوس در این بیمار تشخیص هیپوگونادیسم که احتمالاً ناشی از کمبود گونادوتروپین است را میسر می‌کند. این بیمار در معرض خطر کمبود هورمون‌های مختلف هیپوتالاموس / هیپوفیز قرار دارد. همچنین این بیمار ممکن است دچار کمبود هورمون‌های ACTH / کورتیزول و TSH / تیروئید شده و به درمان کمکی هیدورکورتیزول و لووتیروکسین به همراه GH و تستوسترون نیاز داشته باشد. بیمار بایستی از نظر وجود دیابت بی‌مزه مرکزی مورد بررسی قرار گرفته و در صورت مثبت بودن دیابت با دسموپرسین، آنالوگ گیرنده انتخابی V_2 وازوپرسین، درمان شوند.

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic Name	Available As
GROWTH FACTOR AGONISTS & ANTAGONISTS	
Lanreotide acetate	Somatuline Depot
Mecasermin	Increlex
Octreotide acetate	Generic, Sandostatin, Sandostatin LAR Depot
Pegvisomant	Somavert
Somatropin	Genotropin, Humatrope, Norditropin, Nutropin, Omnitrope, Saizen, Serostim, Tev-tropin, Zorbtive
GONADOTROPIN AGONISTS & ANTAGONISTS	
Abarelix	Plenaxis
Cetrorelix acetate	Cetrotide
Choriogonadotropin alfa (rhCG)	Ovidrel
Chorionic gonadotropin (hCG)	Generic, Profasi, Pregnyl
Degarelix	Firmagon
Follitropin alfa (rFSH)	Gonal-f
Follitropin beta (rFSH)	Follistim
Ganirelix acetate	Antagon
Gonadorelin hydrochloride (GnRH)	Factrel
Goserelin acetate	Zoladex
Histrelin acetate	Supprelin LA, Vantas
Leuprolide acetate	Generic, Eligard, Lupron
Lutropin alfa (rLH)	Luveris*
Menotropins (hMG)	Menopur, Repronex
Nafarelin acetate	Synarel
Triptorelin pamoate	Trelstar, Trelstar LA, Trelstar Depot
Urofollitropin	Bravelle, Fertinex
PROLACTIN ANTAGONISTS (DOPAMINE AGONISTS)	
Bromocriptine mesylate	Generic, Parlodel, Cycloset
Cabergoline	Generic, Dostinex
OXYTOCIN	
Oxytocin	Generic, Pitocin
VASOPRESSIN AGONISTS AND ANTAGONISTS	
Conivaptan HCl	Vaprisol
Desmopressin acetate (DDAVP)	Generic, Minirin, Stimate
Tolvaptan	Samsca
Vasopressin	Generic, Pitressin
OTHER	
Corticorelin ovine triflutate	Acthrel
Corticotropin	H.P. Acthar Gel
Cosyntropin	Generic, Cortrosyn, Cosyntropin
Thyrotropin alfa	Thyrogen

*Withdrawn from the USA.

1- Conivaptan 2- Tawaptan

خلاصه: هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز[۱]

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت‌ها، تداخل‌ها
هورمون رشد (GH)				
• سوماتروپین	شکل نوترکیب هورمون رشد انسانی. از طریق گیرنده‌های GH باعث افزایش تولید فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ IGF-1 می‌شود.	بازگشت رشد طبیعی و اثرات متابولیک هورمون رشد در افرادی که کمبود هورمون رشد دارند • در برخی بچه‌ها با جثه کوچک، نه به دلیل کمبود هورمون رشد، باعث افزایش قد نهایی در بزرگسالی می‌گردد.	جایگزینی در کمبود GH • افزایش قد نهایی در بزرگسالی در بچه‌های با شرایط معین با جثهٔ کوچک (جدول ۴-۳۷ را ببینید) • کاهش وزن در عفونت HIV • سندرم روده کوتاه	تزریق SC • سمیت: ادم، هیپرگلیسمی، تشدید اسکلولیوز، خطر بروز خفگی در بیماران مبتلا به سندرم پرادر ویلی و همچنین بیماران مبتلا به انسداد قسمت‌های فوقانی راه‌های هوایی
آگونیست IGF-1				
• مکاسرمین	شکل نوترکیب IGF-1 که گیرنده‌های IGF-1 را تحریک می‌کند	اعاده رشد طبیعی و اثرات متابولیک IGF-1 در افرادی که کمبود این فاکتور را دارند	جایگزینی کمبود IGF-1 که به GH برونزاد پاسخگو نیست	تزریق SC • سمیت: هیپوگلیسمی، افزایش فشار داخل جمجمه، افزایش آنزیم‌های کبدی
آنالوگ‌های سوماتوستاتین				
• اکتریوتاید	آگونیست گیرنده‌های سوماتوستاتین	مهار تولید هورمون رشد و تا حد کمتری، گلوکاگون، انسولین، گاسترین	آکرومگالی، و بسیاری تومورهای ترشح‌کننده هورمون دیگر • کنترل حاد خونریزی از واریس‌های مری	تزریق SC یا IV • فرمولاسیون طولانی‌اثر به صورت عضلانی ماهی یک بار تزریق می‌شود • سمیت: اختلالات گوارشی، برادیکاردی و دیگر مشکلات هدایتی قلبی
• لانرئوتاید: مشابه اکترئوتاید و به عنوان فرمولاسیون طولانی‌اثر برای آکرومگالی در دسترس می‌باشد.				
آنتاگونیست گیرنده GH				
• پگویزومانت	گیرنده‌های GH را مسدود می‌کند	اثرات زیادی تولید GH را اصلاح می‌کند	آکرومگالی	تزریق SC • سمیت: افزایش آنزیم‌های کبدی
گنادوتروپین‌ها: آنالوگ‌های هورمون تحریک‌کننده فولیکول (FSH)				
• فولیتروپین آلفا	گیرنده‌های FSH را فعال می‌کند	اثرات FSH درونزاد را تقلید می‌کند	بیش‌تحریکی تخمک‌گذاری کنترل شده در زنان • عقیمی ناشی از هیپوگنادیسم در مردان	تزریق SC • سمیت: سندرم بیش‌تحریکی تخمدان و بارداری‌های متعدد در زنان، ژنیکوماستی در مردان. سردرد، افسردگی و ادم در هر دو جنس
• فولیتروپین بتا: یک فراورده نوترکیب با همان توالی پپتیدی مثل فولیتروپین آلفا ولی متفاوت در زنجیرهٔ جانبی کربوهیدرات				
• یوروفولیتروپین: FSH انسانی تلخیص شده از ادرار زنان یائسه				
• منوتروپین‌ها (hMG): عصاره ادرار زنان یائسه؛ حاوی هر دو فعالیت LH و FSH				

خلاصه: هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت‌ها، تداخل‌ها
گنادوتروپین‌ها: آنالوگ‌های هورمون جسم زرد (LH)				
• گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG)	آگونیست گیرنده LH	اثرات LH درونزاد را تقلید می‌کند	آغاز تخمک‌گذاری در طی بیش‌تحریکی تخمک‌گذاری کنترل شده • رشد فولیکول تخمدانی در زنان با هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک	تزریق IM یا SC • سمیت: سندرم بیش‌تحریکی تخمدان، سردرد، افسردگی، ادم در هر دو جنس
• کوریوگنادوتروپین آلفا: شکل نوترکیب hCG • لوتروپین: شکل نوترکیب LH انسانی • منوتروپین‌ها (hMG): عصاره ادرار زنان یائسه که حاوی فعالیت LH و FSH است.				
آنالوگ‌های GnRH				
• لوپرولید	آگونیست گیرنده‌های GnRH	افزایش ترشح LH و FSH با مصرف متناوب • کاهش ترشح LH و FSH با مصرف طولانی مستمر	سرکوب تخمدان • بیش‌تحریکی کنترل شده تخمدان • بلوغ زودرس مرکزی • مسدود کردن بلوغ درونی در برخی از واریانت‌های دومینی در ابتدای دوره بلوغ • سرطان پیشرفته پروستات	به‌کارگیری IV، SC، IM یا داخل بینی • فرمولاسیون دپو در دسترس است • سمیت: سردرد، سبکی سرد، تهوع، واکنش‌های محل تزریق • علایم هیپوگنادیسم با مصرف مداوم
• گنادورلین GnRH صناعی انسانی است. • دیگر آنالوگ‌های GnRH: گوسرلین، هیسترلین، نافارلین و تریپتورلین				
آنتاگونیست‌های گیرنده هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GNRH)				
• گانیرلیکس	گیرنده‌های GnRH را مسدود می‌کند	فرآورده‌های درونزاد LH و FSH را کاهش می‌دهد.	از افزایش ناگهانی و پیش‌رس LH در طی بیش‌تحریکی تخمک‌گذاری کنترل شده جلوگیری می‌کند	تزریق SC • سمیت: تهوع، سردرد
• سترورلیکس: مشابه گانیرلیکس و برای بیش‌تحریکی کنترل شده تخمدان مورد تأیید قرار گرفته است. • دگارلیکس: مورد تأیید برای کانسر پروستات پیشرفته؛ می‌تواند باعث واکنش‌های ازدیاد حساسیتی فوری شود.				
آگونیست‌های دوپامین				
• بروموکریپتین	گیرنده‌های D_2 دوپامین را فعال می‌کند.	ترشح پرولاکتین هیپوفیز را مهار می‌کند • اثرات دوپامینرژیک بر کنترل حرکتی CNS و رفتار	درمان هیپرپرولاکتینمی • آکرومگالی • بیماری پارکینسون (فصل ۲۸ را مشاهده کنید)	مصرف خوراکی یا واژینال • سمیت: اختلالات گوارشی، هیپوتانسیون اورتوستاتیک، سردرد، اختلالات روانی، وازواسپاسم و ارتشاح ریوی در دوزهای بالا
• کابرگولین: مشتق دیگر ارگوت با اثرات مشابه				

خلاصه: هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت‌ها، تداخل‌ها
اکسی توسین	گیرنده‌های اکسی‌توسین را فعال می‌کند	انقباضات رحم را افزایش می‌دهد	القاء و تقویت زایمان. کنترل خونریزی رحمی پس از زایمان	انفوزیون IV یا تزریق Im • سمیت: زجر جنینی، کنده‌شدن جفت، پارگی رحم، احتباس مایع، هیپوتانسیون
آنتاگونیست‌های گیرنده اکسی توسین				
• آتوسیبان	گیرنده‌های اکسی‌توسین را مسدود می‌کند	انقباضات رحم را کاهش می‌دهد	توکولیز زایمان پیش‌رس	انفوزیون IV • سمیت: نگرانی درباره میزان مرگ شیرخوار، توسط FDA تأیید نشده است.
آگونیست‌های گیرنده وازوپرسین				
• دسموپرسین	گیرنده‌های V_2 وازوپرسین را خیلی بیشتر از گیرنده‌های V_1 فعال می‌کند	در کلیه باعث کاهش ترشح آب می‌شود • در خارج کلیه بر گیرنده‌های V_2 اثر کرده و باعث افزایش فاکتور VIII و فون‌ویلبراند می‌شود.	دیابت بیمزه هیپوفیزی • هموفیلی A و بیماری فون‌ویلبراند	خوراکی، IV، SC یا داخل بینی • سمیت: اختلالات گوارشی، سردرد، هیپوناترمی، واکنش‌های حساسیتی
• وازوپرسین: برای درمان دیابت بیمزه در دسترس است و گاهی برای کنترل خونریزی از واریس‌های مری به کار می‌رود.				
آنتاگونیست گیرنده وازوپرسین				
• کونیواپتان	آنتاگونیست گیرنده‌های V_{1a} و V_2	ترشح کلیوی آب را در شرایط همراه با وازوپرسین افزایش یافته، کاهش می‌دهد.	هیپوناترمی در بیماران بستری	انفوزیون IV، سمیت: واکنش‌های محل تزریق
• تولواپتان: مشابه ولی بسیار انتخابی‌تر برای گیرنده‌های V_2 وازوپرسین. تجویز خوراکی، دوره درمانی به ۳۰ روز محدود می‌شود زیرا خطر بروز سمیت کبدی وجود دارد.				

۱. برای خلاصه مصارف بالینی هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز که به ندرت به کار می‌روند و در این جدول تشریح نشده‌اند به جدول ۲-۳۷ و ۳-۳۷ مراجعه کنید.

فصل

۳۸ تیروئید و داروهای ضد تیروئیدی

مطالعه مورد

خانمی ۳۳ ساله با شکایات خستگی، کندی، افزایش وزن، عدم تحمل به سرما، پوست خشک و ضعف عضلانی ظرف ۲ ماه گذشته، معرفی شده است. او آنقدر خسته است که برای انجام وظایف روزانه نیاز به چند بار استراحت در روز دارد. این شکایت‌ها برای وی تازگی دارد، زیرا او در گذشته در تمام اوقات احساس گرگرفتگی داشته و به‌طوری پرانرژی بوده که باعث بی‌خوابی‌اش می‌شده است. گاهی وضعیتی داشته که تصور می‌کرده قلبش دارد از سینه بیرون می‌جهد. او همچنین اظهار می‌دارد که مایل است در آیندهٔ نزدیک باردار شود. سابقه پزشکی وی حاکی از یک دوره درمان با یُد رادیواکتیو حدود یک سال پیش به دنبال دوره کوتاه درمان با متی‌مازول و پروپرانولول است. بیمار کاندید درمان با یُد رادیواکتیو شد چراکه همکاری‌اش با پزشک معالج خوب نبود و در قرار ملاقات‌های عادی بعدی، طبق برنامه شرکت نمی‌کرد. در معاینه فیزیکی، فشارخون وی ۱۳۰/۸۹mmHg و ضربان قلب ۵۰/min است. وزن او ۶۱/۸kg بوده که ۴/۵ کیلوگرم ظرف سال گذشته اضافه شده است. غده تیروئید وی قابل لمس نیست و رفلکس‌های تأخیر یافته دارد. یافته‌های آزمایشگاهی شامل سطح TSH معادل ۲۴/۹μIU/mL و سطح تیروکسین آزاد ۸pmol/L است. سابقه روش درمان هیپرتیروئیدیسم قبلی وی را ارزیابی نمایید. انتخاب‌های درمانی در دسترس برای کنترل وضعیت فعلی تیروئید وی را تعیین کنید.

فیزیولوژی تیروئید

غده تیروئید طبیعی، به مقدار کافی هورمون‌های تیروئیدی - **تری‌یدوتیرونین (T_3)** و **تترایدوتیرونین (T_4، تیروکسین)** - ترشح می‌کند. این هورمون‌ها موجب حفظ رشد و نمو طبیعی، حفظ دمای طبیعی بدن و سطح مطلوب انرژی می‌گردند. این هورمون‌ها به ترتیب حاوی ۵۹٪ و ۶۵٪ ید هستند که به عنوان یک جزء اساسی از مولکول آنها است. کلسی‌تونین نوع دیگری از هورمون‌های تیروئیدی است که در تنظیم متابولیسم کلسیم اهمیت دارد و در فصل ۴۲ شرح داده شده است.

متابولیسم ید

مقدار یدید (I^-)[1] مصرفی توصیه شده در بزرگسالان ۱۵۰mcg (۲۰۰mcg در طول بارداری) است.

یدید مصرفی از طریق غذا، آب یا دارو به سرعت جذب بدن شده و وارد مخزن خارج سلولی می‌گردد. غدهٔ تیروئید روزانه در حدود ۷۵mcg از این مخزن را برای سنتز برداشت می‌کند و دفع از راه ادرار تنها باعث توازن می‌شود. اگر مقدار ید مصرفی افزایش یابد، نسبت برداشت ید از طریق تیروئید نیز کاهش می‌یابد.

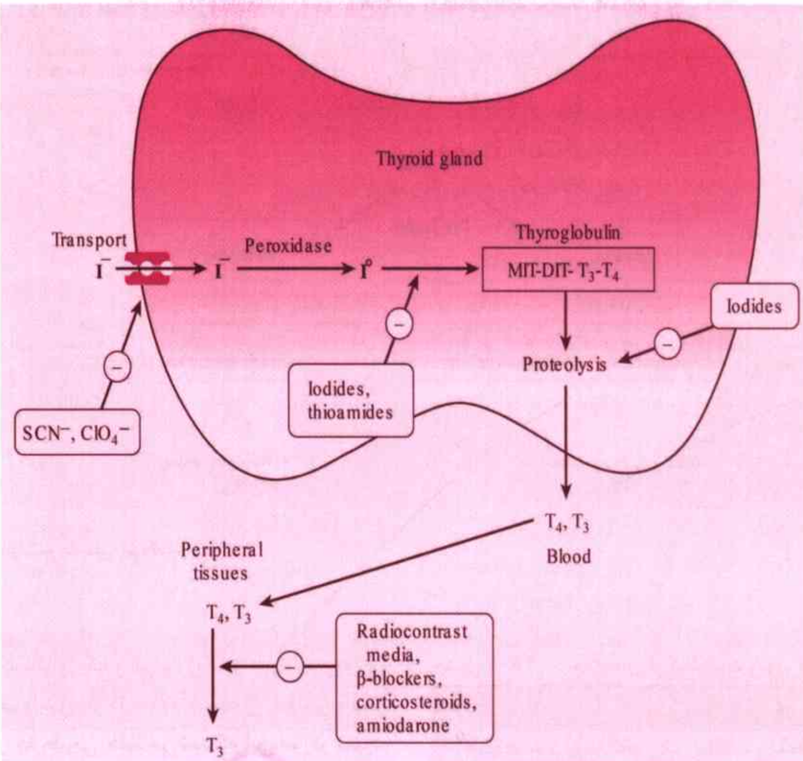
بیوسنتز هورمون‌های تیروئیدی

یدید هنگامی که از راه غده تیروئید جذب می‌شود، تحت یک سری واکنش‌های آنزیمی قرار می‌گیرد که آن را به هورمون فعال تیروئیدی تبدیل می‌کنند (شکل ۱-۳۸). گام اول انتقال یدید به غده تیروئید بر اثر پروتئین غشای پایه سلول فولیکولی داخلی است که انتقال دهنده همزمان سدیم / یدید (NIS) نام دارد. این مسیر توسط آنیون‌هایی همچون تیوسیانات (SCN^-)، پرتکنات (TcO_4^-) و پرکلرات (ClO_4^-) مهار می‌شود. در غشای رأسی سلول، آنزیم انتقالی دومی برای I^- وجود دارد که پندرین[2]

---

۱ ـ در این فصل لغت "ید" اشاره به کل اشکال عنصری دارد و منظور از لغت "یدید" فقط شکل یونی I است.

2- Pendrin



شکل ۱-۳۸. بیوسنتز هورمون‌های تیروئیدی. نواحی عمل داروهای مختلف که با بیوسنتز هورمون تیروئید تداخل می‌کنند، نشان داده شده است.

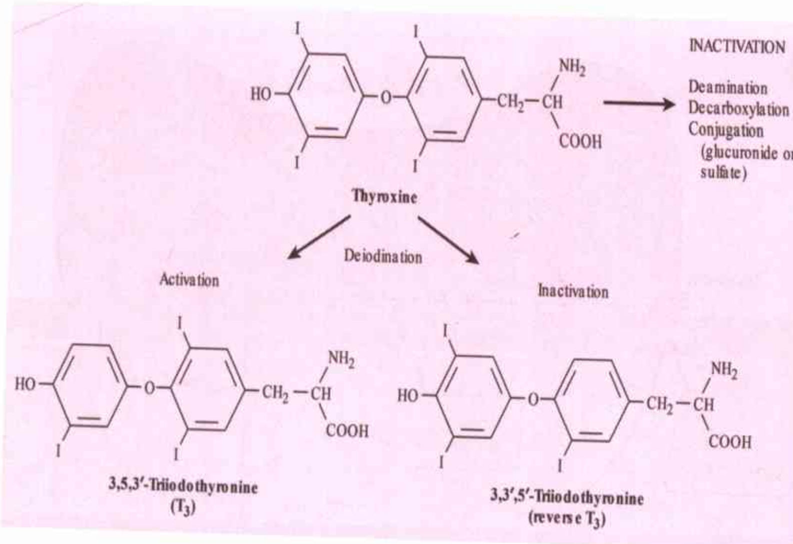
نام دارد و جریان یدید از خلال غشا را کنترل می‌کند. پندرین در حلزون گوش میانی نیز وجود دارد و اگر دچار نقصان باشد و یا وجود نداشته باشد، سندرم کری و سندرم گواتر ارثی که سندرم پندرد[1] نامیده می‌شود، رخ می‌دهد. در غشای رأسی سلول، یدید نیز با پراکسیداز تیروئیدی به ید اکسیده می‌شود و این شکل به سرعت بقایای تیروزین را با مولکول تیروگلوبین یدینه می‌کند و منویدوتیرونین (MIT) و دی‌یدوتیرونین (DIT) را می‌سازد. این فرآیند **آلی‌شدن یدید**[2] نامیده می‌شود. پراکسیداز تیروئیدی به طور موقت بر اثر سطوح بالای یدید داخل تیروئیدی و به‌طور پایدارتر توسط داروهای تیوآمیدی، مهار می‌شود. بیان ژن تیروئید پراکسیداز توسط هورمون محرک تیروئید (TSH) تحریک می‌شود.

دو مولکول DIT با مولکول تیروگلوبین ترکیب شده و L-تیروکسین (T_4) را می‌سازند. یک مولکول MIT و یک مولکول DIT با یکدیگر ترکیب شده و T_3 را می‌سازند. علاوه بر تیروگلوبین، سایر پروتئین‌های غده نیز ممکن است یدینه شوند اما این یدوپروتئین‌ها دارای فعالیت هورمونی نیستند. تیروکسین، T_3، MIT و DIT بر اثر اگزوسیتوز و پروتئولیز تیروگلوبین در لبه کلوئیدی رأسی، از تیروگلوبین آزاد می‌شوند. MIT و DIT در غده دیده می‌شوند و ید موجود در آنها دوباره مورد استفاده قرار می‌گیرد. این فرآیند پروتئولیز بر اثر سطوح بالای یدید داخل تیروئیدی نیز مهار می‌شود. نسبت T_4 به T_3 موجود در تیروگلوبین درحدود ۵ به ۱ است بنابراین بیشتر هورمون آزادشده، تیروکسین است. بخش اعظم T_3 در گردش خون از متابولیسم محیطی تیروکسین حاصل می‌شود (شکل ۲-۳۸ را ببینید).

انتقال هورمون‌های تیروئیدی

T_4 و T_3 در پلاسما به پروتئین و بیشتر به گلوبولین متصل‌شونده به تیروکسین (TBG) اتصال می‌یابند. حدود ۰/۰۴٪ از کل T_3 و ۰/۴٪ از T_3 به شکل آزاد (به صورت FT_3 و FT_4) وجود دارند.

1- Pendred's syndrome
2- Iodide organification



شکل ۲-۳۸. متابولیسم محیطی تیروکسین

بسیاری از حالات پاتولوژیک و فیزیولوژیک و داروها بر روی T_3 و T_4 و انتقال تیروئیدی اثر دارند. به هر حال مقادیر واقعی هورمون آزاد در حد طبیعی حفظ می‌شود که این امر در نتیجه وجود سیستم کنترل فیدبکی[1] است.

متابولیسم محیطی هورمون‌های تیروئیدی

مسیر اولیه متابولیسم محیطی تیروکسین، دیدیناسیون[2] است (D3,D2,D1). دیدیناسیون T_4 ممکن است با مونودیدیناسیون حلقه خارجی رخ دهد که ۳، ۵ و ′۳ تری‌یدوتیرونین (T_3) را تولید می‌کند و ۴-۳ بار قوی‌تر از T_4 است. آنزیم D_1 که مسئول بخش اعظمی از T_3 در گردش است در حالی که D2 سطح T_3 را در مغز و هیپوفیز تنظیم می‌کند. دیدیناسیون D3 بصورت متابولیکی 3,′3,′5- تری یدوتیرونین غیرفعال را تولید می‌کند (T_3 معکوس [rT_3]) (شکل ۲-۳۸). سطح پایین سرمی T_3 و rT_3 در افراد سالم به واسطه افزایش کلیرانس متابولیک این دو ترکیب است.

داروهایی همچون آمیودارون، مواد حاجب یددار، مهارکننده‌های بتا و کورتیکواستروئیدها و بیماری شدید یا گرسنگی سبب مهار ′۵- دیدیناز لازم برای تبدیل T_4 به T_3 می‌شوند که به کاهش سطح T_3 و افزایش سطح rT_3 در سرم می‌انجامد. پلی‌مورفیسم در ژن D2 فعال‌شدن و T_3 را کاهش‌داد، و پاسخ هورمونی تیروئید را دچار نقص می‌کند. فارماکوکینتیک هورمون‌های تیروئیدی در جدول ۱-۳۸ فهرست شده است.

جدول ۱-۳۸ خلاصه‌ای از کینتیک هورمون تیروئید

متغیر	T_4	T_3
حجم توزیع	۱۰ لیتر	۴۰ لیتر
ذخیره خارج تیروئیدی	۸۰۰ میکروگرم	۵۴ میکروگرم
تولید روزانه	۷۵ میکروگرم	۲۵ میکروگرم
کسری از هورمون که هر روز دچار تغییر و تحول می‌گردد	۱۰ درصد	۶۰ درصد
کلیرانس متابولیک در روز	۱/۱ لیتر	۲۴ لیتر
نیمه‌عمر (بیولوژیک)	۷ روز	۱ روز
سطح سرمی		
کل	۴/۸-۱۰/۴mcg/dL (۶۲-۱۳۴nmol/L)	۶۰-۱۸۱ng/dL (۰/۹۲-۲/۷۹nmol/L)
آزاد	۰/۸-۲/۷ng/dL (۱۰/۳-۳۴/۷pmol/L)	۲۳۰-۴۲۰ng/dL (۳/۵-۶/۴۷pmol/L)
مقادیر باندشده	۹۹/۹۶٪	۹۹/۶٪
قدرت بیولوژیک	۱	۴
جذب خوراکی	۷۰٪	۹۵٪

1- Feed-back control
2- Deiodination

جدول ۲-۳۸ مقادیر نمونه جهت آزمایشات عملکرد تیروئید

نام تست	مقدار طبیعی[1]	نتایج در کم‌کاری تیروئید	نتایج در پرکاری تیروئید
تیروکسین تام (T_4)	۴/۸-۱۰/۴mcg/dL (۶۲-۱۳۴nmol/L)	پایین	بالا
تری‌یدوتیرونین تام (T_3)	۵۹-۱۵۶ng/dL (۰/۹-۲/۴nmol/L)	طبیعی یا پایین	بالا
T_4 آزاد (FT_4)	۰/۸-۱/۴ng/dL (۱۰-۱۸pmol/L)	پایین	بالا
T_3 آزاد (FT_3)	۱۶۹-۳۷۱pg/dL (۲/۶-۵/۷pmol/L)	پایین	بالا
هورمون تیروتروپیک (TSH)	۰/۴۵-۴/۱۲μIU/mL (۰/۴۵-۴/۱۲mIU/L)	بالا[2]	پایین
برداشت ^{123}I در ۲۴ ساعت	۵-۳۵٪	پایین	بالا
اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروگلوبولین (Tg-Ab)	<۴/۱۱IU/mL	اغلب حضور دارند	همیشه حضور دارند
آنتی‌بادی‌های تیروئید پراکسیداز (TPA)	<۶۰IU/mL	اغلب حضور دارند	همیشه حضور دارند
اسکن ایزوتوپ با I^{123} یا $^{99m}TcO_4$	الگوی طبیعی	آزمایش مورد ندارد	بزرگی منتشر غده
بیوپسی آسپیراسیون با سوزن (FNA)	الگوی طبیعی	آزمایش مورد ندارد	آزمایش مورد ندارد
تیروگلوبولین سرم	زنان: ۱/۵-۳۸/۵mcg/L مردان: ۱/۴-۲۹/۲mcg/L	آزمایش مورد ندارد	آزمایش مورد ندارد
آنتی‌بادی تحریک‌کننده گیرنده TSH یا ایمونوگلوبولین تحریک‌کننده تیروئید (TSI)	کمتر از ۱۴۰٪ خط پایه منفی محسوب می‌شود	آزمایش مورد ندارد	افزایش در بیماری گریوز

۱. نتایج در آزمایشگاه‌های مختلف ممکن است متفاوت باشند.

۲. کم‌کاری مرکزی تیروئید استثناء است.

ارزیابی عملکرد تیروئید

آزمون‌هایی که در ارزیابی عملکرد تیروئید به کار می‌روند در جدول ۲-۳۸ آورده شده‌اند.

A. ارتباطات تیروئیدی ـ هیپوفیزی

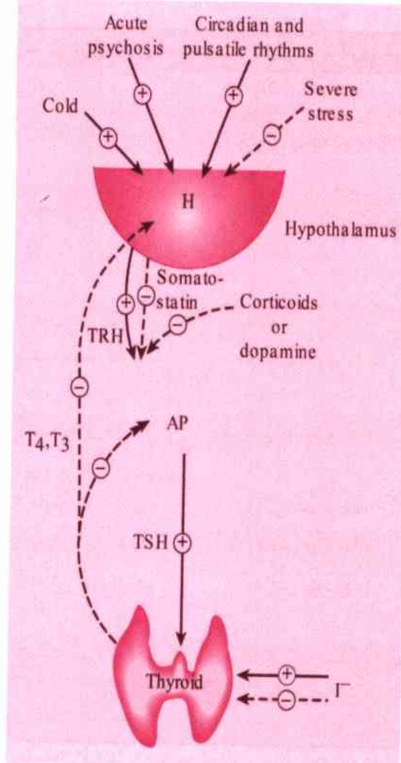
کنترل عملکرد تیروئید از راه فیدبک تیروئیدی ـ هیپوفیزی در فصل ۳۷ نیز مورد بحث قرار گرفته است. به‌طور خلاصه، سلول‌های هیپوتالاموسی، هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) را ترشح می‌کنند (شکل ۳-۳۸). TRH به مویرگ‌های دستگاه باب وریدی هیپوفیزی ترشح می‌شود و در غده هیپوفیز، TRH به تحریک ساخت و آزادسازی تیروتروپین (هورمون محرک تیروئید TSH) می‌پردازد. TSH به نوبه خود، سبب تحریک یک مکانیسم با واسطهٔ آدنیلیل سیکلاز در سلول تیروئیدی می‌شود که ساخت و آزادسازی T_4 و T_3 را افزایش می‌دهد. این هورمون‌های تیروئیدی به صورت فیدبک منفی در غده هیپوفیزی سبب مهار عمل TRH و در هیپوتالاموس سبب مهار ساخت و ترشح TRH می‌شوند. سایر هورمون‌ها و داروها نیز ممکن است آزادسازی TRH یا TSH را متأثر سازند.

B. تنظیم خود به خود غدهٔ تیروئید

غده تیروئید میزان جذب یدید و سنتز هورمون تیروئیدی را با مکانیسم‌های داخل تیروئیدی مستقل از TSH، تنظیم می‌کند. این مکانیسم‌ها در درجه اول به میزان ید در خون وابسته‌اند. مقادیر فراوان ید، آلی‌شدن یدید را مهار می‌کند (مهار Wolff-Chaikoff، شکل ۱-۳۸). در بیماری‌های مشخصی مانند تیروئیدیت هاشیموتو، این مکانیسم می‌تواند سنتز هورمون تیروئید را مهار کرده و موجب هیپوتیروئیدی شود. هیپرتیروئیدی ممکن است در اثر قطع مهار Wolff-Chaikiff در افراد آسیب‌پذیر (همانند گواتر چند ندولی) ایجاد شود.

C. محرک‌های غیرطبیعی تیروئیدی

در بیماری گریوز (ادامه را ببینید)، لنفوسیت‌های یک آنتی‌بادی



شکل ۳-۳۸. محور هیپوتالاموسی - هیپوفیز - تیروئید. سایکوز حاد یا قرارگیری در معرض سرما به مدت طولانی ممکن است این محور را فعال کند. هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) هیپوتالاموسی، آزادسازی هورمون محرک تیروئید (TSH) هیپوفیزی را تحریک می‌کند در حالی که سوماتوستاتین و دوپامین آن را مهار می‌کنند. TSH، سنتز و آزادسازی T_4 و T_3 را در تیروئید تحریک می‌کند و در عوض سنتز و رهاسازی TRH و TSH را مهار می‌کنند. مقادیر اندکی یدید برای تولید هورمون ضروری است، ولی مقادیر زیاد تولید و رهاسازی T_3 و T_4 را مهار می‌کند. (فلش‌های خط پر: اثر تحریک‌کنندگی، فلش‌های خط‌چین: اثر مهارکنندگی، H= هیپوتالاموس، AP= هیپوفیز قدامی).

محرک گیرنده TSH (TSH-R Ab[Stim]) ترشح می‌کنند که ایمونوگلبولین محرک تیروئیدی (TSI) نیز نامیده می‌شود. این ایمونوگلبولین به گیرنده TSH اتصال یافته و غده را به شیوه‌ای همانند TSH تحریک می‌کند. گیرنده‌های TSH در فیبروسیت‌های کره چشمی نیز یافت می‌شوند و ممکن است توسط سطوح بالای TSH-R Ab [Stim] تحریک شده و سبب افتالموپاتی شوند.

■ فارماکولوژی پایه داروهای تیروئیدی و ضد تیروئیدی

هورمون‌های تیروئیدی

شیمی

فرمول ساختمانی تیروکسین و تری‌یدوتیرونین و تری‌یدوتیرونین معکوس (rT_3) در شکل ۲-۳۸ نشان داده شده است. همه اینها به‌طور طبیعی به صورت ایزومرهای چپ‌گرد (L) هستند. ایزومر صناعی راست گرد (D) تیروکسین، دکستروتیروکسین تقریباً ۴٪ فعالیت زیستی ایزومر (L) را داراست که این امر در میزان توانایی آن در مهار ترشح TSH و اصلاح هیپوتیروئیدی، نمایان می‌گردد.

فارماکوکینتیک

تیروکسین در دوازدهه و ایلئوم به خوبی جذب می‌شود و جذب آن تحت تأثیر عوامل داخل روده‌ای همچون غذا، داروها، اسیدیته معدی و فلور روده‌ای قرار می‌گیرد. فراهمی‌زیستی خوراکی ترکیبات فعلی L- تیروکسین تقریباً ۷۰٪ است (جدول ۱-۳۸). در مقابل، T_3 تقریباً به‌طور کامل جذب می‌شود (۹۵٪). جذب T_4 و T_3 به نظر نمی‌رسد که از کم‌کاری خفیف تیروئیدی متأثر شود اما در موارد میکزدم شدید با ایلئوس ممکن است مختل شود. این عوامل در تغییر و تبدیل درمان خوراکی به تزریقی دارای اهمیت هستند. برای کاربرد تزریقی، روش وریدی برای هر دو هورمون ارجح است.

در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید، پاکسازی متابولیک T_4 و T_3 افزایش و نیمه عمر آنها کاهش یافته است؛ در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید، حالت عکس صادق است. داروهایی که سبب القای آنزیم‌های میکروزومی کبدی می‌شوند (نظیر ریفامپین، فنوباربیتال، کاربامازپین، فنی‌توئین، مهارکننده‌های تیروزین کیناز، مهارکننده‌های پروتئاز HIV) متابولیسم T_4 و T_3 را افزایش می‌دهد (جدول ۳-۳۸). با وجود این تغییر در پاکسازی، غلظت طبیعی هورمون در بیماران یوتیروئید در نتیجهٔ جبران عملکرد بالای تیروئید، حفظ می‌شود. با این حال در بیمارانی که وابسته به T_4 هستند، ممکن است برای حفظ اثرات بالینی نیاز به مقادیر بیشتر باشد. وضعیت جبرانی مشابهی در مواردی که نواحی الحاق دستخوش تغییر شده‌اند، دیده می‌شود. اگر نواحی اتصالی TBG به علت بارداری، استروژن یا ضد بارداری‌های خوراکی افزایش یافته باشند، تغییر حالت اولیه هورمون از وضعیت آزاد به الحاقی و کاهش در میزان دفع آن تا زمانی که غلظت هورمون آزاد به حد

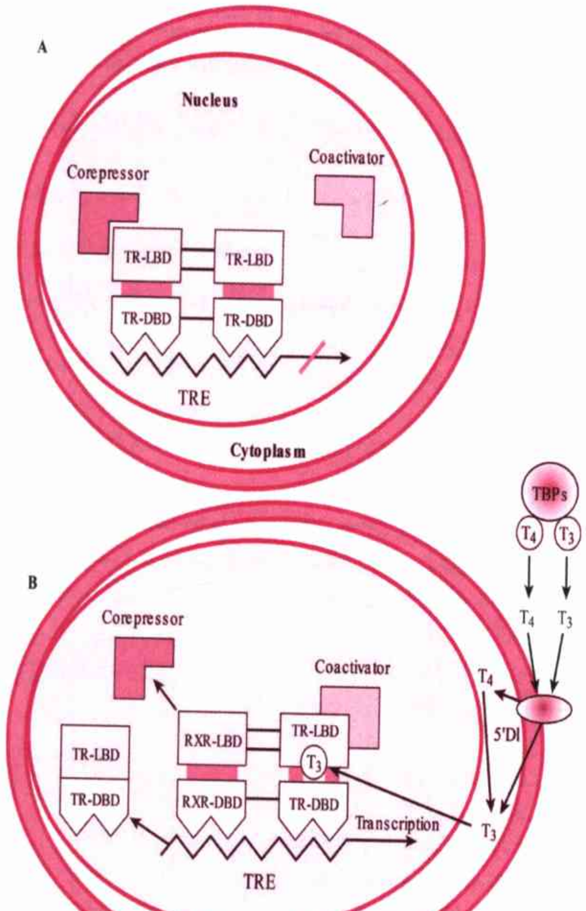
جدول ۳-۳۸ اثرات داروها و عملکرد تیروئید

اثر دارو	داروها
تغییر در سنتز هورمون تیروئید	
مهار ترشح TRH یا TSH بدون القاء کم‌کاری یا پرکاری تیروئید	بکساروتن، دوپامین، بروموکریپتین، کابرگولید، لوودوپا، کورتیکوستروئید، سوماتواستاتین، اکترئوتاید، متفورمین، اینترلوکین -۶، هروئین
مهار سنتز هورمون تیروئید یا آزادسازی آن به همراه القاء کم‌کاری (یا گاهی پرکاری) تیروئید	یدیدها (شامل آمیودارون)، لیتیوم، آمینوگلوتتمید، تیوآمیدها، اتیونامید مهارکننده‌های تیروزین کیناز (مثلاً سونیتینیب، سورانتیب، ایماتینیب، مهارکننده پروتئاز HIV
تغییر حمل و نقل هورمون تیروئید و سطوح T_3 و T_4 تام سرم، ولی معمولاً بدون تغییر FT_4 یا TSH	
TBG افزایش یافته	استروژن‌ها، تاموکسی‌فن، رالوکسیفن، هروئین، متادون، میتوتان، ۵-فلورواوراسیل پرفنازین
TBG کاهش یافته	آندروژن، استروئیدهای آنابولیک، گلوکوکورتیکوئیدها، دانازول، آسپارژیناز -۱، نیکوتینیک اسید
جدایی T_3 و T_4 از TBG با هیپرتیروکسینمی موقت	سالیسیلات‌ها، فن‌کلوفناک، مفنامیک اسید، فوروزماید وریدی، هپارین
تغییر متابولیسم T_4 و T_3 با سطوح T_3 و T_4 تعدیل شده ولی بدون تغییر سطوح FT_4 و TSH	
القاء افزایش فعالیت آنزیم‌های کبدی، افزایش تخریب هورمون‌های تیروئیدی	نیکاردیپین، فنی‌توئین، کاربامازپین، فنوباربیتال، ریفامپین، ریفابوتین، پریمیدون، مهارکننده‌های تیروزین کیناز (مثلاً سونیتینیب، سورافنیب، ایماتینیب) سرترالین، کوئیتاپین
مهار ´۵- دیدیناز با T_3 کاهش یافته، rt_3 افزایش یافته	اسید آیوپانوئیک، ایپودیت، آمیودارون، مسدودکننده‌های بتا، کورتیکوستروئیدها، پروپیل تیواوراسیل، فلاوونوئیدها، اینترلوکین -۶
تداخلات دیگر	
تداخل با جذب T_4 از روده	بیس‌فسفونات‌های خوراکی، کلستیرامین، کلسولام، کلستیپول، کرومیوم پیکولینات، زغال فعال، سیپروفلوکساسین، مهارکننده‌های پمپ پروتون سوکرالفات، کایکسالات، رالوکسیفن، هیدروکلراید سولامر، آلومینیوم هیدروکسید، فروموسولفات، کلسیم کربونات، سویا، قهوه، اورلیستات
القای بیماری خودایمنی تیروئید با کم‌کاری یا پرکاری تیروئید	اینترفرون آلفا، اینترلوکین ۲، اینترفرون بتا، لیتیوم، آمیودارون، مهارکننده تیروزین کیناز (مثلاً سونیتینیب، سورافنیب، ایماتینیب)
اثر عملکرد تیروئید بر اثرات دارو	
ضد انعقاد	دوزهای پایین‌تر وارفارین در پرکاری تیروئید و دوزهای بالاتر در کم‌کاری تیروئید مورد نیاز است
کنترل گلوکز	افزایش تولید گلوکز کبدی و عدم تحمل به گلوکز در پرکاری تیروئید؛ تضعیف عملکرد انسولین و گلوکز در دسترس در کم‌کاری تیروئید
داروهای قلبی	دوزهای بالاتری از دیگوکسین در پرکاری تیروئید مورد نیاز است و دوزهای پایین‌تر در کم‌کاری تیروئید
مسکن‌ها؛ ضد دردها	اثرات تسکینی و سرکوب‌کننده تنفسی مربوط به مسکن‌ها و مخدرها در کم‌کاری تیروئید، افزایش می‌یابند؛ و در پرکاری تیروئید برعکس

طبیعی برسد، دیده می‌شود. بنابراین، غلظت کلی و الحاقی هورمون افزایش خواهد یافت، اما غلظت هورمون آزاد و دفع در حالت پایدار، طبیعی می‌ماند. هنگامی که نواحی الحاق تیروئید کاهش یابند، حالت عکس دیده می‌شود.

مکانیسم عمل

مدلی از عملکرد هورمون تیروئید در شکل ۴-۳۸ دیده می‌شود که نشان می‌دهد اشکال آزاد هورمون‌های T_4 و T_3 از پروتئین‌های الحاقی به تیروئید جدا و با انتقال فعال توسط ناقلین



شکل ۴-۳۸. الگوی تعامل T_3 با گیرنده T_4، **A.** مرحله غیرفعال ـ دیمر گیرنده لیگاند نشده T_3 به عنصر پاسخ هورمون تیروئیدی (TRE) همراستا با گیرنده‌های همراه به صورت یک سرکوب‌گر ژن رونویسی عمل می‌کند. **B.** مرحله فعال ـ T_3 و T_4 به صورت متصل با پروتئین‌های متصل شونده به تیروئید (TBP) گردش می‌کنند. هورمون‌های آزاد با سیستم انتقال اختصاصی وارد سلول می‌شوند. در داخل سیتوپلاسم، T_4 توسط ´۵- دیدیناز به T_3 استحاله می‌یابد، سپس T_3 وارد هسته می‌شود. در آنجا T_3 به بخش متصل شونده به لیگاند مونومر گیرنده تیروئیدی (TR) متصل می‌گردد. این اتصال سبب تسریع گسیختگی هومودیمر TR و هترودیمریزه‌شدن با گیرنده تیروئیدی (TR) متصل می‌گردد. این اتصال سبب تسریع گسیختگی هومودیمر TR و هترودیمریزه‌شدن با گیرنده رتینوئید X (RXR) روی TRE، جداشدگی گیرنده‌های همراه و اتصال فعال‌کننده‌های همراه می‌شود. مجموعه TR ـ فعال‌کننده همراه سبب فعال‌شدن رونویسی ژن‌ها می‌شود و به تغییر در ساخت پروتئین و فنوتیپ سلولی می‌انجامد. TR-LBD= نقش الحاقی لیگاند گیرنده T_3؛ TR-DBD= بخش الحاقی گیرنده T_3 در DNA؛ RXR-LBD= بخش الحاقی لیگاند گیرنده رتینوئید X؛ RXR-DBD= بخش اتصالی گیرنده رتینوئید X به DNA؛ T_3= تری‌یدوتیرونین؛ T_4= تتراهیدروتیرونین، L- تیروکسین.

فعال (برای مثال مونوکربوکسیلات ترانسپورتر ۸ [MCT8]، MCT10 و پلی‌پپتید آنیونیک ارگانیک [OATP1C1]) وارد سلول می‌شود. موتاسیون در ترانسپورترها می‌تواند سبب سندرم بالینی کندذهنی، میوپاتی و سطح پایین T_4 سرم (سندرم آلان ـ هندرون دودلی) شود. در داخل سلول، T_4 بر اثر ´۵ دیدناز به T_3 تبدیل شده و T_3 وارد هسته می‌شود. در آنجا T_3 به پروتئینی اختصاصی T_3 که عضوی از خانواده انکوژن c-erb است، الحاق می‌یابد (این خانواده شامل گیرنده‌های هورمون استروئیدی و گیرنده‌های

ویتامین A و D نیز هست). گیرنده T_3 به دو شکل α و β موجود است. غلظت‌های مختلف اشکال گیرنده‌ها در بافت‌های مختلف مسؤول تنوع اثرات T_3 روی بافت‌های مختلف است.

غالب اثرات تیروئید بر فرآیندهای متابولیکی با واسطهٔ فعالیت گیرنده‌های هسته‌ای است که به افزایش ساخت RNA و پروتئین‌ها از جمله Na^+, K^+ ATPase منتهی می‌شود. این موضوع با مشاهدهٔ فعالیت تیروئید در محیط بدن پس از یک زمان تأخیری چند ساعته یا چند روزه از تجویز دارو همراهی دارد.

تعداد زیادی از گیرنده‌های هورمون تیروئیدی روی غالب بافت‌های پاسخ دهنده به هورمون (هیپوفیز، کبد، کلیه، قلب، عضله مخطط، ریه و روده) وجود دارند در حالی که مناطق گیرنده‌ای اندکی در بافت‌های غیرپاسخ دهنده به هورمون (طحال، بیضه‌ها) دیده می‌شود. مغز که فاقد پاسخ آنابولیک به T_3 است، دارای تعداد متوسطی از گیرنده است. تمایل نواحی گیرنده برای T_4 با در نظر داشتن قدرت زیستی آنها، ۱۰ بار کمتر از مقداری است که برای T_4 وجود دارد. در برخی شرایط، تعداد گیرنده‌های هسته‌ای ممکن است برای حفظ هموستاز بدن تغییر کند. برای مثال گرسنگی هم میزان هورمون T_3 در گردش و هم گیرنده‌های سلولی T_3 را کاهش می‌دهد.

اثرات هورمون‌های تیروئیدی

هورمون‌های تیروئیدی مسؤول رشد، تکامل، عملکرد، و حفظ همه بافت‌های بدن در حد مطلوب هستند. مقادیر بالا یا ناکافی به ترتیب سبب علایم و نشانه‌های پرکاری و کم‌کاری تیروئید می‌شود (جدول ۴-۳۸). از آنجا که کیفیت T_3 و T_4 مشابه است. این دو هورمون را در ادامه بحث، یک هورمون تلقی می‌کنیم.

هورمون تیروئیدی برای تکامل و عملکرد بافت‌های عصبی، اسکلتی و تولیدمثلی حیاتی است. اثرات آن به ساخت پروتئین و پتانسیل ترشح و فعالیت هورمون رشد بستگی دارد. محرومیت از تیروئید در اوایل حیات سبب عقب‌ماندگی ذهنی و کوتولگی غیرقابل برگشت می‌شود که مشخصه کرتینیسم مادرزادی هستند.

تغییر در رشد و کالری‌زایی با اثر انتشاری بر متابولیسم داروها و همچنین کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها، پروتئین‌ها و ویتامین‌ها همراهی دارد. بسیاری از این تغییرات یا وابسته به فعالیت سایر هورمون‌ها هستند و یا بر اثر آنها دستخوش تغییر می‌شوند. در مقابل، میزان ترشح و تجزیه همه هورمون‌های دیگر از جمله کاتکولامین‌ها، کورتیزول، استروژن‌ها، تستوسترون و انسولین نیز تحت تأثیر وضعیت تیروئید است.

بسیاری از تظاهرات فعالیت بالای تیروئید مشابه فعالیت بالای دستگاه عصبی سمپاتیک (به ویژه در دستگاه قلبی عروقی) است، البته سطوح کاتکولامین‌ها افزایش نمی‌یابد. تغییرات در فعالیت آدنیلیل سیکلاز تحریک شده با کاتکولامین که توسط cAMP سنجیده می‌شود، با تغییراتی در فعالیت تیروئید همراه بوده است. توجیهات ممکن شامل افزایش تعداد گیرنده‌های بتا یا افزایش تقویت پیام گیرنده بتا باشد. سایر علایم بالینی فعالیت بیش از حد اپی‌نفرینی (که تا حدی بر اثر آنتاگونیست‌های آدرنوسپتوری تخفیف می‌یابد) شامل بسته‌شدن تأخیری پلک و به عقب کشیده‌شدن آن، لرزش، تعریق بیش از حد، نگرانی و عصبی‌شدن است. عکس این علایم در کم‌کاری تیروئید دیده می‌شود (جدول ۴-۳۸).

فرآورده‌های تیروئیدی

برای مشاهده فهرست ترکیبات موجود به بخش فرآورده‌های موجود در انتهای این فصل مراجعه کنید. این ترکیبات ممکن است صناعی (لووتیروکسین، لیوتیرونین، لیوتریکس) یا از منشأ حیوانی (تیروئید برداشته شده) باشند.

هورمون‌های تیروئیدی در درمان چاقی، خونریزی غیرطبیعی مهبلی یا افسردگی در صورتی که سطح هورمون تیروئیدی طبیعی باشد، مؤثر نیستند و یا حتی می‌توانند مخرب نیز باشند. گزارش‌های موجود از اثرات مفید T_3 با ضد افسردگی‌ها در کارآزمایی‌های کنترل شده، تأییدنشده است.

لووتیروکسین صناعی، فرآوردهٔ برگزیده برای درمان جایگزینی تیروئید و درمان سرکوبگر است؛ چرا که پایدار، یکنواخت، ارزان و فاقد پروتئین حساسیتی بیگانه بوده، ارزیابی آزمایشگاهی سطوح سرمی آن آسان است و نیمه عمر طولانی (۷ روز) دارد که اجازه تجویز یک بار در روز آن را می‌دهد. به علاوه، T_4 در داخل سلول به T_3 تبدیل می‌شود و بنابراین تجویز T_4 به تولید هر دو هورمون می‌انجامد. فرآورده‌های ژنریک لووتیروکسین تأثیر قابل مقایسه‌ای دارند و مقرون به صرفه‌تر از فرآورده‌های تِجاری هستند. ترجیح داده می‌شود تا بیماران در معرض دائمی فرآورده‌های لووتیروکسین قرار گیرند تا فراهمی‌زیستی دارو تغییر نکند. یک کپسول حاوی ژن نرم (تیروزنیت) که جذب سریع‌تر داشته، حلالیت کاملی داشته و نسبت به انواع قرص این دارو به مقادیر کمتری تحت تأثیر اسید معده یا کافئین قرار می‌گیرد.

با اینکه لیوتیرونین (T_3) ۳ تا ۴ بار قوی‌تر از لووتیروکسین است، اما برای درمان جایگزینی معمول توصیه نمی‌شود؛ چرا که

جدول ۴-۳۸ تظاهرات تیروتوکسیکوز و کم‌کاری تیروئید

سیستم	تیروتوکسیکوز	کم‌کاری تیروئید
پوست و ضمائم	پوست گرم و مرطوب؛ تعریق؛ عدم تحمل به گرما؛ موی نرم و نازک؛ ناخن‌های پلامر؛ درموپاتی جلوی تیبیا (بیماری گریوز)	پوست رنگ‌پریده، سرد و پف‌آلود؛ موی خشک و شکننده؛ ناخن‌های شکننده، دست و صورت خشک
چشم‌ها، صورت	به عقب برگشتن پلک فوقانی به همراه خیرگی وسیع؛ ادم دور چشم؛ اگزوفتالمی، دوبینیَ (بیماری گریوز)	افتادگی پلک‌ها؛ ادم اطراف چشم؛ از بین رفتن بخش تمپورال ابروها؛ صورت پف‌آلود، غیرگوده‌گذار؛ زبان بزرگ، زبری صورت
دستگاه قلبی عروقی	کاهش مقاومت عروق محیطی؛ افزایش ضربان قلب، حجم ضربه‌ای، خروجی قلب، فشار نبض؛ نارسایی قلب با خروجی بالا؛ افزایش اثرات اینوتروپی و کرونوتروپی؛ آنژین	افزایش مقاومت عروق محیطی؛ کاهش ضربان قلب، حجم ضربه‌ای، خروجی قلب، فشار نبض، نارسایی قلب با خروجی کم؛ در ECG: برادیکاردی، فاصله طولانی‌شده PR، موج T مسطح، ولتاژ کم؛ تجمع مایع اطراف قلب
دستگاه تنفسی	تنگی نفس؛ کاهش ظرفیت حیاتی، هایپوونتیلاسیون	پلورال افیوژن؛ کاهش تهویه و احتباس CO_2، آپنه خواب
دستگاه گوارشی	افزایش اشتها؛ افزایش فرکانس حرکات روده؛ هیپوپروتئینمی	کاهش اشتهاء؛ کاهش فرکانس حرکات روده؛ آسیت، یبوست
دستگاه عصبی مرکزی	عصبی بودن، هیپرکینزی؛ بی‌ثباتی احساسی، تحریک‌پذیری	سستی؛ خستگی، کاهش عمومی فرآیندهای ذهنی؛ نوروپاتی‌ها، ضعف، کرامپ عضلانی
سیستم عضلانی اسکلتی	ضعف و خستگی عضلانی؛ افزایش رفلکس‌های تاندونی عمقی؛ هیپرکلسمی؛ اوستئوپوروز	خشکی و خستگی عضلانی، افزایش رفلکس‌های تاندونی عمقی؛ افزایش آلکالن فسفاتاز، LDH و AST، سندرم تونل کارپال
دستگاه کلیوی	پلی‌اوری خفیف؛ افزایش جریان خون کلیه؛ افزایش میزان فیلتراسیون گلومرولی	ترشح آب مختل؛ کاهش جریان خون کلیوی؛ کاهش میزان انفیلتراسیون گلومرولی
دستگاه خونساز	افزایش اریتروپویز؛ آنمی[1]	کاهش خونسازی؛ آنمی[1]
دستگاه تولیدمثل	نامنظمی‌های قاعدگی؛ کاهش باروری؛ افزایش متابولیسم استروئید غدد جنسی	منوراژی؛ منوراژی؛ عقیمی؛ کاهش میل جنسی؛ ناتوانی جنسی؛ اولیگواسپرمی؛ کاهش متابولیسم استروئید غدد جنسی
دستگاه متابولیک	افزایش میزان متابولیسم پایه؛ توازن نیتروژن منفی؛ هیپرگلیسمی؛ افزایش اسیدهای چرب آزاد؛ کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید؛ افزایش تجزیه هورمون؛ افزایش نیاز به ویتامین‌های محلول در آب و چربی؛ افزایش متابولیسم دارویی؛ کاهش نیاز به وارفارین	کاهش میزان متابولیسم پایه؛ توازن نیتروژن مثبت ناچیز؛ تجزیه انسولین تأخیر یافته و افزایش حساسیت به آن؛ افزایش کلسترول و تری‌گلیسرید؛ کاهش تجزیه هورمون؛ کاهش نیاز به ویتامین‌های محلول در آب و چربی؛ کاهش متابولیسم دارویی؛ افزایش نیاز به وارفارین

۱. آنمی پرکاری تیروئید بیشتر به صورت نورموکروم بوده و به دلیل افزایش تغییر و تحول سلول‌های قرمز خون است. آنمی کم‌کاری تیروئید ممکن است نورموکروم، هیپرکروم یا هیپوکروم بوده و ممکن است به دلیل کاهش میزان تولید، کاهش جذب آهن، کاهش جذب اسید فولیک یا ناشی از آنمی کشنده اتوایمیون باشد. LDH= لاکتیک دهیدروژناز؛ AST= آسپارتات آمینوترانسفراز.

نیمه عمر کوتاه‌تری دارد (۲۴ ساعت) و باید چند بار در روز مصرف شود، در ضمن پرهزینه است و پایش کفایت آن در درمان جایگزینی به کمک آزمون‌های مرسوم آزمایشگاهی، مشکل است. به علاوه، به علت فعالیت هورمونی بیشتر آن و خطر بالاتر ایجاد سمیت قلبی، نباید T_3 را در بیماران مبتلا به بیماری قلبی مصرف نمود. این دارو برای سرکوب کوتاه‌مدت TSH مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آنجا که لزومی به تجویز خوراکی T_3 نیست، کاربرد ترکیب گران‌تر تیروکسین و لیوتیرونین (لیوتیریکس) به جای لووتیروکسین هرگز مورد استفاده قرار نمی‌گیرد.

استفاده از تیروئید برداشته شده حیوانات بجای ترکیبات صناعی هرگز منطقی نیست؛ چرا که معایب آنتی‌ژنیسیته

پروتئین، ناپایداری محصول، غلظت‌های مختلف هورمونی و اشکال پذیرش آزمایشگاهی بر مزیت هزینه پایین آن می‌چربد. مقادیر قابل توجه T_3 که در برخی انواع تیروئید یافت می‌شود و نیز لیوتریکس ممکن است سبب افزایش قابل توجه سطوح T_3 و سمیت آن شود. مقادیر معادل مؤثر 60−100mg از تیروئید برداشته شده، 88−100mcg لووتیروکسین و 37/5mcg لیوتیرونین است.

طول عمر فرآورده‌های صناعی هورمون حدود ۲ سال است به ویژه اگر در بطری‌های تیره به منظور به حداقل رساندن دیدیناسیون خودبخودی ذخیره شوند. تاریخ مصرف عصاره تیروئید استخراج شده به‌طور قطع مشخص نیست، اما قدرت آن در صورتی که به‌طور خشک نگهداری شود، بهتر است.

عوامل ضد تیروئید

کاهش فعالیت تیروئید و اثرات هورمونی می‌تواند با داروهایی که با تولید هورمون‌های تیروئید تداخل می‌کنند، داروهایی که پاسخ بافتی به هورمون‌های تیروئیدی را تعدیل می‌کنند یا با تخریب غده با پرتوتابی یا جراحی، روی دهد. گواترزاها عواملی هستند که ترشح T_3 و T_4 را به سطوح پایین‌تر از طبیعی می‌رسانند و از این‌رو سطح TSH را افزایش می‌دهند که به نوبه خود سبب ایجاد بزرگی غده (گواتر) می‌شوند. ترکیبات ضد تیروئید که به‌طور بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند، شامل تیوآمیدها، یدیدها و ید رادیواکتیو هستند.

تیوآمیدها

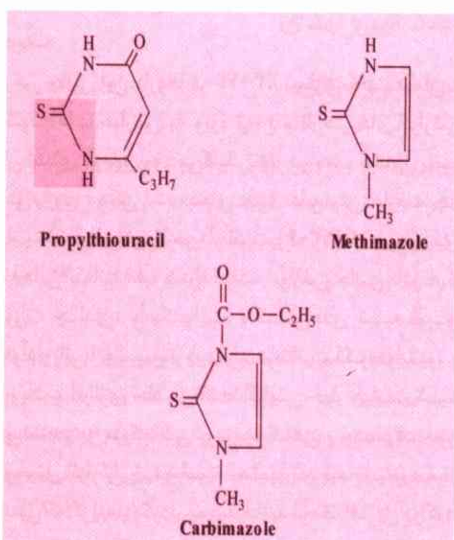
تیوآمیدهای متی‌مازول و پروپیل تیواوراسیل داروهای اصلی برای درمان تیروتوکسیکوز هستند. در انگلستان، کاربی‌مازول که در بدن به متی‌مازول تبدیل می‌شود، کاربرد گسترده‌ای دارد. متی‌مازول ۱۰ برابر پروپیل تیواوراسیل قدرت دارد. و داروی انتخابی در کودکان و بزرگسالان است. به علت هشدار موجود در جعبه سیاه این دارو در رابطه با بروز هپاتیت، در افراد مبتلا به طوفان تیروئیدی و همچنین در افرادی که واکنش‌های ناشی از متی‌مازول را تجربه می‌کنند (به غیر گرانوسیتوز و هپاتیت) پروپیل تیواوراسیل بایستی در سه ماهه نخست بارداری مصرف نمود. ساختارهای شیمیایی این ترکیبات در شکل ۵-۳۸ نشان داده شده است. گروه تیوکاربامیدی برای فعالیت ضد تیروئیدی لازم است.

فارماکوکینتیک

متی‌مازول به‌طور کامل، اما با مقدارهای متغیر جذب می‌شود. این دارو در غده تیروئید تجمع یافته و حجم توزیع آن مشابه پروپیل تیواوراسیل است. دفع آن کندتر از پروپیل تیواوراسیل است؛ ۷۰-۶۵ درصد آن در مدت ۴۸ ساعت از راه ادرار دفع می‌شود.

پروپیل تیواوراسیل به سرعت جذب شده و پس از یک ساعت به حداکثر سطح سرمی خود می‌رسد. فراهمی‌زیستی آن ۸۰-۵۰ درصد است که ممکن است به علت جذب ناکامل یا کاهش اثر گذر اول کبدی باشد. حجم توزیع نزدیک به میزان آب کلی بدن بوده و دارو در غده تیروئید تجمع می‌یابد. بخش اعظم پروپیل تیواوراسیل از راه کلیه به صورت گلوکورونید غیرفعال در عرض ۲۴ ساعت دفع می‌شود.

نیمه عمر کوتاه این داروها در پلاسما (۱/۵ ساعت برای پروپیل تیواوراسیل و ۶ ساعت برای متی‌مازول) اثر کمی روی مدت اثر ضد تیروئیدی یا فاصله دوزها دارد، چراکه هر دو دارو در غده تیروئید تجمع پیدا می‌کنند. در مورد پروپیل تیواوراسیل، تجویز هر ۸-۶ ساعت دارو منطقی است، چون تک‌دوز 100mg می‌تواند آلی‌شدن ید را تا ۶۰٪ برای ۷ ساعت مهار کند. از آنجا که اثر ضد تیروئیدی تک دوز 30mg متی‌مازول بیش از ۲۴ ساعت است، یک دوز در روز برای درمان پرکاری متوسط تا شدید تیروئید مؤثر است.



شکل ۵-۳۸. ساختمان تیوآمیدها. تیوکربامید رنگی نشان داده شده است.

هر دو تیوآمید از سد جفتی عبور کرده و در تیروئید جنین تغلیظ می‌شود و از این‌رو باید در تجویز آنها در دوران بارداری احتیاط نمود. به علت خطر کم‌کاری تیروئید در جنین، هر دو تیوآمید در بارداری در دسته D سازمان غذا و دارو (شواهد خطر در انسان براساس *اطلاعات* در مورد واکنش وخیم در تجارب تحقیقاتی یا فروش، فصل ۵۹ را ببینید) قرار دارند. تجویز پروپیل تیواوراسیل در سه ماهه نخست بارداری برتری دارد چرا که به‌طور قوی‌تر به پروتئین الحاق یافت. بنابراین کمتر از جفت عبور می‌کند. به علاوه، متی‌مازول هر چند به‌طور نادر، با ناهنجاری‌های مادرزادی همراه بوده است. هر دو تیوآمید با غلظت‌های اندک در شیر ترشح می‌شوند، اما مصرف آن در شیردهی بی‌خطر است.

فارماکودینامیک

تیوآمیدها با مکانیسم‌های متعددی عمل می‌نمایند. اثر اصلی آنها جلوگیری از سنتز هورمون از راه مهار اعمال کاتالیز شده به وسیله پراکسیداز و توقف آلی‌شدن است. علاوه بر این، آنها اتصال یدوتیروزین‌ها را مهار می‌کنند، اما آزادشدن ید از T_4 و T_3 از بافت‌های محیطی را مهار نمی‌کنند (شکل ۱-۳۸). از آنجایی که سنتز این هورمون‌ها بیش از آزادشدنشان تحت تأثیر قرار گرفته و شروع اثر این عوامل آهسته است، اغلب ۴-۳ هفته زمان لازم است تا این که ذخایر T_4 کاهش یابند.

سمیت

عوارض جانبی این داروها در ۱۲-۳٪ بیماران تحت درمان دیده می‌شود. اغلب عوارض به ویژه تهوع و ناراحتی‌های گوارشی در همان ابتدای درمان بروز می‌کنند. تغییر در حس چشایی یا بویایی با متی‌مازول ممکن است اتفاق افتد. شایع‌ترین عارضه جانبی بثورات ماکولوپاپولار خارش‌دار است (۶-۴٪) که در مواردی با نشانه‌هایی همانند تب همراه است. عوارض جانبی نادر همانند بثورات جلدی، واسکولیت، واکنش‌های شبه لوپوسی لنفوآدنوپاتی، هیپوپروترومبینمی، درماتیت اگزوفولیاتیو، پلی سروزیت و آترالژی حاد می‌باشد. افزایش خطر هپاتیت شدید که گاهی منجر به مرگ می‌شود نیز گاهی با مصرف پروپیل تیواوراسیل گزارش شده است (هشدار جعبه سیاه) به‌جز در شرایطی که گزینه دیگری موجود نباشد از مصرف آن در کودکان و افراد سالخورده بایستی اجتناب کرد. وقوع زردی کلستاتیک با متی‌مازول نسبت به پروپیل تیواوراسیل بسیار رایج‌تر است. اگرچه افزایش بدون علامت سطح ترانس آمیناز ممکن است اتفاق افتد.

خطرناک‌ترین عارضه اگرانولوسیتوز (تعداد گرانولوسیت کمتر از ۵۰۰ در هر میلی‌متر مکعب) است. این عارضه در ۰/۵-۰/۱٪ بیمارانی که تیوآمید مصرف می‌کنند، اتفاق می‌افتد، اما خطر آن در بیماران سالمند و در افراد تحت درمان با دوزهای بالای ۴۰mg در روز متی‌مازول *افزایش* می‌یابد. با قطع دارو، این واکنش معمولاً به سرعت برگشت می‌کند، اما درمان آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف برای درمان عفونت‌های پیچیده مورد نیاز است. عوامل تحریک‌کننده کلونی همانند G-CSF برگشت گرانولوسیت‌ها را سرعت می‌بخشند (فصل ۳۳ را ببینید). حساسیت متقاطع بین پروپیل تیواوراسیل و متی‌مازول حدود ۵۰٪ است، بنابراین تغییر رژیم دارویی در بیماران مبتلا به واکنش‌های شدید توصیه نمی‌گردد.

مهارکننده‌های آنیونی

آنیون‌های یک ظرفیتی نظیر پرکلرات (ClO_4)، پرتکنتات (TcO_4) و تیوسیانات (SCN) می‌توانند برداشت یدید در غده تیروئید را از راه رقابت با انتقال یدید مهار کنند؛ چرا که این اثرات می‌تواند با مقادیر زیاد یدید مهار گردد و تأثیر آنها تا حدودی غیرقابل پیش‌بینی است.

مصرف عمده بالینی پرکلرات پتاسیم باعث جلوگیری از جذب دوباره یدید در تیروئید بیمارانی هیپرتیروئیدی دارند، می‌شود (مثل هیپرتیروئیدی ایجاد شده ناشی از آمیودارون). به هر حال پرکلرات پتاسیم به‌ندرت در بالین مصرف می‌شود، زیرا باعث کم‌خونی آپلاستیک می‌گردد.

یدیدها

قبل از مصرف تیوآمیدها در دهه ۱۹۴۰ یدیدها مهم‌ترین داروهای ضد تیروئیدی بودند، ولی امروزه به ندرت به صورت تنها برای درمان به کار می‌روند.

فارماکودینامیک

یدیدها اثرات متعددی بر تیروئید دارد. یدیدها سبب مهار آلی‌شدن و آزادسازی هورمون و کاهش اندازه و عروق غدد هیپرپلاستیک می‌شوند. در افراد مستعد، یدیدها سبب القای پرکاری تیروئید (پدیده جاد ـ بازدو[1]) یا تسریع کم‌کاری تیروئید می‌شوند.

1- Jod-Basedau

در مقادیر دارویی (>۶mg/d)، عمل اثر یدیدها مهار آزادسازی هورمون احتمالاً از راه مهار پروتئولیز تیروگلبولین است. پیشرفت در علایم تیروتوکسیک به سرعت ــ در مدت ۷-۲ روز ــ رخ می‌دهد و از این‌رو ید درمانی را در طوفان تیروئیدی با ارزش می‌کند. به علاوه، یدیدها سبب کاهش عروق، اندازه و شکنندگی یک غده هیپرپلاستیک شده و این داروها در آماده‌سازی قبل از جراحی با ارزش می‌سازند.

کاربرد بالینی یدید

معایب درمان با ید شامل افزایش ذخایر ید داخل غده‌ای است که ممکن است شروع درمان با تیوآمید را به تأخیر بیندازد و سبب جلوگیری از ید درمانی رادیواکتیو تا چندین هفته شود. بنابراین، یدیدها باید پس از شروع درمان با تیوآمیدها آغاز شوند و اگر درمان با ید رادیواکتیو محتمل است، باید از مصرف آنها خودداری کرد. یدید را نباید به تنهایی استفاده کرد، چرا که غده در مدت ۸-۲ هفته از مهار یدید می‌گریزد و قطع آن نیز سبب تشدید تیروتوکسیوز در غده‌ای آکنده از ید می‌شود. مصرف مزمن یدیدها در بارداری باید متوقف شود، زیرا یدید از جفت عبور می‌کند و سبب گواتر جنین می‌شود. در اورژانس‌های پرتوتابی، که شامل آزادسازی ایزوتوپ‌های یداین رادیواکتیو است. اثرات مهارکنندگی یدید پتاسیم روی تیروئید اگر قبل از تماس با پرتو صورت گیرد می‌تواند از غده در برابر آسیب جلوگیری کند.

سمیت

واکنش‌های سوء یدید (یدیسم) شایع نیستند و در اغلب موارد به دنبال قطع مصرف، برگشت‌پذیرند. این واکنش‌ها شامل بثورات آکنه‌ای (مشابه برومیسم)، تورم غدد بزاقی، زخم‌های غشای مخاطی، التهاب ملتحمه، رینوره، تب دارویی، مزه فلزی، اختلالات خونی و به‌ندرت واکنش‌های آنافیلاکتوئید است.

ید رادیواکتیو

^{131}I، تنها ایزوتوپی است که در درمان تیروتوکسیکوز به‌کار می‌رود (بقیه ایزوتوپ‌ها در تشخیص استفاده می‌شوند). تجویز خوراکی محلول حاوی ^{131}I سدیم یدید، خیلی زود جذب می‌شود و در تیروئید تغلیظ می‌گردد و به درون فولیکول‌های ذخیره‌ای وارد می‌شود. اثر درمانی آن بستگی به تابش پرتو β با نیمه عمر مؤثر ۵ روز و دامنه نفوذ ۲۰۰۰-۴۰۰μm دارد. چند هفته پس از درمان، تخریب پارانشیم تیروئید همراه با تورم و نکروز اپی‌تلیال، تخریب فولیکولی، ادم و نشت لکوسیت‌ها روی می‌دهد. مزایای ید رادیواکتیو، تجویز آسان، مؤثر، قیمت ارزان و بی‌درد بودن است. ترس از آسیب ژنتیکی، لوکمی و بدخیمی بعد از گذشت ۵۰ سال از تجربه درمان با ید رادیواکتیو هیپرتیروئیدی هنوز بی‌مورد است. ید رادیواکتیو نباید در خانم‌های باردار، شیرده تجویز شود چون از جفت عبور کرده، به غده تیروئید جنین می‌رسد و در شیر نیز ترشح می‌شود.

عوامل مسدودکننده گیرنده آدرنرژیک

داروهای مسدودکننده گیرنده β، بدون فعالیت ذاتی مقلد سمپاتیکی (مثل متوپرولول، پروپرانولول، آتنولول)، به‌عنوان درمان کمکی در کنترل تیروتوکسیکوز مؤثرند، چون بسیاری از این علایم با تحریک سمپاتیک مرتبط است. پروپرانولول، مسدودکننده گیرنده β است که به‌طور گسترده روی آن مطالعه شده و در درمان تیروتوکسیکوز کاربرد دارد. مسدودکننده‌های β سبب بهبود علایم هیپرتیروئیدی می‌شوند، اما سطح هورمون تیروئید را تغییر نمی‌دهند. پروپرانولول با دوزهای بیش از ۱۶۰mg/d ممکن است سطح T_3 را با مهار تبدیل محیطی T_4 به T_3، تا نزدیک به ۲۰٪ کاهش دهد.

■ فارماکولوژی بالینی داروهای تیروئیدی و ضد تیروئیدی

هیپوتیروئیدی

هیپوتیروئیدی، سندرمی ناشی از کمبود هورمون تیروئید است، و تظاهرات آن در تمام اعمال بدن پدیدار می‌شود (جدول ۴-۳۸). در نوزادان و کودکان موجب عقب‌ماندگی در رشد و در حالت پیشرفته موجب کوتولگی و عقب‌ماندگی ذهنی برگشت ناپذیر می‌گردند.

سبب‌شناسی (اتیولوژی) و بیماریزایی (پاتوژنز) هیپوتیروئیدی در جدول ۵-۳۸ آمده است. هیپوتیروئیدی می‌تواند با یا بدون بزرگ‌شدن تیروئید (گواتر) رخ دهد. تشخیص بالینی هیپوتیروئیدی در بزرگسالان با ترکیبی از کاهش تیروکسین آزاد و افزایش TSH سرمی میسر می‌باشد (جدول ۲-۳۸).

هم‌اکنون شایع‌ترین علت هیپوتیروئیدی در ایالات متحده، احتمالاً تیروئیدیت هاشیموتو (اختلال ایمونولوژیک که به‌طور ژنتیکی در افراد بروز می‌کند) است. در این حالت، ایمنی هومورال

جدول ۵-۳۸ اتیولوژی و پاتوژنز کم‌کاری تیروئید

علت	پاتوژنز	گواتر	درجه کم‌کاری تیروئید
تیروئیدیت هاشیموتو	تخریب خودایمنی تیروئید	ابتدا وجود دارد، بعد از بین می‌رود	خفیف تا شدید
ناشی از دارو[1]	مهار تشکیل هورمون[2]	حاضر	خفیف تا متوسط
نقص هورمون‌سازی	اختلال سنتز T_4 به دلیل نقص آنزیمی	حاضر	خفیف تا شدید
پرتوتابی، I^{131}، پرتو X، برداشت تیروئید	تخریب یا برداشتن غده	غایب	شدید
مادرزادی (کرتینیسم)	فقدان کامل عملکرد تیروئید یا تیروئید نابجا، کمبود ید؛ آنتی‌بادی‌های مسدودکننده گیرنده TSH	غایب یا حاضر	شدید
ثانویه (کمبود TSH)	بیماری هیپوفیز یا هیپوتالاموس	غایب	خفیف

۱. یدیدها، لیتیوم، فلوراید، تیوآمیدها، اسید آمینوسالیسیلیک، فنیل‌بوتازون، آمیودارون، پرکلرات، اتیونامید، تیوسیانات، سایتوکاین‌ها (اینترفرون‌ها، اینترلوکین‌ها)، بکساروتن و غیره. جدول ۳-۳۸ را ببینید.
۲. برای بیماریزایی اختصاصی جدول ۳-۳۸ را ببینید.

در حضور آنتی‌بادی‌های ضد تیروئیدی و حساس‌شدن لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های تیروئید فعال می‌شود. برخی داروها نیز ممکن است سبب هیپوتیروئیدی شود (جدول ۵-۳۸).

درمان هیپوتیروئیدی

به‌جز برای هیپوتیروئیدی ناشی از داروها که درمان آن می‌تواند در برخی موارد تنها با قطع دارو امکان‌پذیر باشد، استراتژی عمومی مناسب، درمان جایگزین است. مطلوب‌ترین فرآورده، لووتیروکسین است که به صورت فرآورده تجاری یا ژنریک تجویز می‌گردد. چندین کارآزمایی نشان داده‌اند که ترکیب لووتیروکسین و لیوتیرونین ارجحیتی نسبت به لووتیروکسین به تنهایی ندارد.

تفاوت‌هایی در جذب لووتیروکسین وجود دارد. دوزاژ آن بسیار وابسته به وزن و سن می‌باشد. نوزادان و کودکان بیشتر از بزرگسالان به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نیاز به T_4 دارند، مقدار مصرف دارو برای یک شیرخوار ۶-۱ ماهه، به‌طور متوسط روزانه ۱۵mcg/kg-۱۰ می‌باشد، در حالی که مقدار مصرف متوسط در بزرگسالان، روزانه حدوداً ۱/۷mcg/kg (۰/۸mcg/lb/d یا ۱۲۵mcg/d) است. بزرگسالان مسن‌تر (بیش از ۶۵ سال)، نیاز به دوز کمتر تیروکسین (۰/۷mcg/lb/d یا ۱/۶mcg/kg/d) دارند. در بیمارانی که نیازمند درمان سرکوب‌گر پس از برداشتن تیروئید می‌باشند، دوز میانگین T_4 در حدود ۲/۲mcg/kg/d (۱mcg/lb/d) است.

از آنجایی که تداخل با غذاهای خاص (مثل سبوس، سویا و قهوه) و داروها (جدول ۳-۳۸) ممکن است جذب تیروکسین را مختل کند، دارو باید با معده خالی و یا در زمان خواب مصرف شود (مانند ۶۰ دقیقه قبل از غذا یا چهار ساعت بعد از غذا). TSH و تیروکسین آزاد سرم، باید در محدوده‌های زمانی منظم اندازه‌گیری شود و TSH در محدوده ۰/۵-۲/۵mU/L حفظ شود. TSH سرم و تیروکسین آزاد بایستی همیشه قبل از تجویز تیروکسین جهت پیشگیری از تغییرات گذرای سرم مصرف شود. ۸-۶ هفته پس از آغاز درمان با تیروکسین، سطوح پایدار در خون حاصل می‌شود. بنابراین تغییرات دوز باید به آرامی صورت پذیرد.

در بیماران جوانتر یا آنهایی که بیماری‌شان بسیار خفیف است، جایگزینی کامل درمان ممکن است به سرعت آغاز شود. در بیماران مسن‌تر (۵۰ سال یا بیشتر) بدون بیماری قلبی لووتیروکسین را می‌توان با دوز ۵۰mcg/d مصرف کرد. در هایپوتیروئیدیسم و افراد مسن‌تر با بیماری زمینه‌ای قلبی لووتیروکسین در مقادیر ۱۲/۵-۲۵mcg/d به مدت ۲ هفته تجویز می‌شود و مقدار آن به‌طور روزانه ۱۲/۵-۲۵mcg هر ۲ هفته افزایش می‌یابد. تا اینکه یا وضعیت تیروئید طبیعی شده و یا سمیت دارویی مشاهده شود. شود. در بیماران قلبی به سطح تیروکسین در گردش بسیار حساس است و اگر آنژین سینه‌ای یا آریتمی قلبی رخ دهد، لازم است فوری دوز تیروکسین قطع یا کاهش داده شود.

سمیت تیروکسین به‌طور مستقیم با سطح هورمون مرتبط است. در کودکان، بی‌قراری، بی‌خوابی و بلوغ و رشد تسریع شده

استخوان ممکن است علایم سمیت با تیروکسین باشد. در بزرگسالان، عصبی‌شدن، عدم تحمل گرما، حملات تپش قلب و تاکیکاردی، یا کاهش وزن توجیه شده، ممکن است از علایم ظاهر شونده باشند. اگر این علایم وجود داشته باشد، پایش سطح سرمی TSH لازم است (جدول ۲-۳۸) مشخص می‌کند که علایم به علت افزایش سطح خونی تیروکسین هستند یا خیر. درمان طولانی‌مدت و بیش از حد با T_4، به ویژه در بیماران مسن‌تر، می‌تواند خطر فیبریلاسیون دهلیزی و پوکی استخوان تسریع شده را افزایش دهد.

مشکلات اختصاصی در درمان کم‌کاری تیروئید

A. میکزدم و بیماری عروق کرونری

از آنجا که میکزدم بیشتر در سالمندان دیده می‌شود، این عارضه بیشتر با بیماری زمینه‌ای عروق کرونری نیز همراه است. در این شرایط، سطوح پایین هورمون تیروئیدی در گردش از قلب دو برابر نیاز بالا که می‌تواند به آنژین سینه‌ای یا انفارکتوس میوکارد بیانجامد، محافظت می‌کند. اصلاح میکزدم باید با احتیاط انجام شود تا از ایجاد آریتمی، آنژین یا انفارکتوس حاد میوکارد جلوگیری شود. اگر جراحی شریانی لازم باشد، باید ابتدا آن را قبل از اصلاح میکزدم با تجویز تیروکسین انجام داد.

B. اغمای میکزدم

اغمای میکزدم یک وضعیت نهایی در کم‌کاری درمان نشدهٔ تیروئید است. این عارضه با ضعف پیشرونده، بهت، هیپوترمی، کاهش تهویه، افت قند خون، هیپوناترمی، مسمومیت با آب، شوک و مرگ همراه است.

اغمای میکزدم اورژانس پزشکی است. بیمار باید در بخش مراقبت‌های ویژه درمان شود چرا که به لوله‌گذاری نای و تهویه مکانیکی نیاز است. بیماری‌های همراه نظیر عفونت یا نارسایی قلبی باید به‌طور مناسب درمان شوند. تجویز همهٔ داروها به صورت وریدی الزامی است، چرا که بیماران دچار اغمای میکزدم، دارو را از سایر راه‌ها به خوبی جذب نمی‌کنند. مایعات وریدی باید با احتیاط تجویز شوند تا از دریافت بیش از حد آب جلوگیری شود. این بیماران دارای جایگاه‌های اتصال T_3 و T_4 خالی هستند که باید قبل از وجود تیروکسین آزاد و کافی برای متأثر ساختن متابولیسم بافتی، پر شود. همچنین، درمان انتخابی اعضای میکزدم، تجویز دوز بارگیری لووتیروکسین وریدی است که ابتدا ۴۰۰mcg-۳۰۰ و سپس ۱۰۰mcg-۵۰ در روز تجویز می‌شود. از T_3 وریدی نیز می‌توان استفاده کرد، اما ممکن است سمیت قلبی بیشتری داشته باشد و پایش آن مشکل‌تر باشد. تجویز هیدروکورتیزون وریدی در صورتی که بیمار نارسایی فوق‌کلیوی یا هیپوفیزی داشته باشد، ضروری است، اما در بیشتر بیماران دچار میکزدم اولیه نیازی به آن نمی‌باشد. تجویز مخدرها و خواب‌آورها باید با احتیاط فراوان صورت گیرد.

C. کم‌کاری تیروئیدی و بارداری

زنان هیپوتیروئید، بیشتر سیکل‌های بدون تخمک‌گذاری دارند و بنابراین به نسبت نابارور هستند مگر اینکه دوباره تیروئید به حالت طبیعی بر گردد. این امر منجر به مصرف وسیع هورمون تیروئید در ناباروری شده است، گرچه شواهدی برای فایده آن در بیماران نابارور با تیروئید طبیعی وجود ندارد. در بیمار باردار هیپوتیروئید که تیروکسین می‌گیرد، بسیار مهم است که دوز روزانه تیروکسین کافی باشد چون نمو اولیه مغزی در نوزادان به تیروکسین وابسته است. در بسیاری از بیماران هیپوتیروئید، افزایش دوز تیروکسین (در حدود ۳۰-۲۵٪) برای طبیعی‌کردن سطح TSH سرم در طول دوران حاملگی نیاز است. مشاوره زنان برای مصرف یک قرص ۲۵ میلی‌گرمی به محض باردار شدن و به منظور جدا کردن مصرف تیروکسین از ویتامین‌های مورد مصرف بیش از تولد (حداقل ۴ ساعت)، با اهمیت است در طی بارداری به علت افزایش سطح TBG در مادر و همچنین افزایش سطوح تام T_4، دوز کافی از تیروکسین در مادر، حفظ سطح TSH در محدوده ۰/۱-۳mIU/L (سه ماهه اول؛ ۰/۱-۲/۵mIU/L؛ سه ماهه دوم ۰/۲-۳mIU/L؛ سه ماهه سوم ۰/۳-۳mIU/L) و T_4 تام در محدوده یا بالای محدوده طبیعی است.

D. کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی

کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی که به صورت افزایش سطح TSH و سطوح طبیعی هورمون تیروئید تعریف می‌شود، در ۱۰-۴ درصد جمعیت دیده می‌شود، اما میزان آن در زنان سالمند از ۵۰ سال به ۲۰٪ هم می‌رسد. اجماع نظر متخصصان بر این است که هورمون درمانی بِاید برای بیمارانی که سطوح TSH آنها بیش از ۱۰mIU/L است صورت گیرد و پایش TSH برای بیماران با افزایش خفیف‌تر TSH کفایت می‌کند.

E. کم‌کاری تیروئیدی ناشی از دارو

کم‌کاری تیروئیدی ناشی از دارو (جدول ۳-۳۸) به‌طور رضایت‌بخشی با درمان لووتیروکسین در صورتی که نتوان داروی مسبب را قطع کرد، درمان می‌شود. در مواردی که کم‌کاری

تیروئید ناشی از آمیودارون است، درمان با لووتیروکسین حتی بعداز قطع آمیودارون ضروری است؛ چرا که نیمه عمر آمیودارون بسیار طولانی است.

هیپر تیروئیدی

هیپرتیروئیدی (تیروتوکسیکوز)، سندرمی بالینی است که هنگام مواجه‌شدن بافت‌ها با مقادیر بالایی از هورمون تیروئید به وجود می‌آید (جدول ۴-۳۸).

بیماری گریوز

شایع‌ترین شکل پرکاری تیروئید، بیماری گریوز یا گواتر منتشر سمی است. علایم و نشانه‌های بیماری گریوز در ردیف چهارم جدول ۴-۳۸ آمده است.

پاتوفیزیولوژی

به نظر می‌رسد که بیماری گریو، اختلالی خودایمن باشد که در آن لنفوسیت‌های T کمک‌کننده، لنفوسیت‌های B را برای ساخت آنتی‌بادی، ضد آنتی‌ژن‌های تیروئیدی تحریک می‌کنند. آنتی‌بادی مذکور (TSH-R Ab[stim])، به‌طور مستقیم بر ضد جایگاه گیرنده TSH در غشأ سلولی تیروئید عمل می‌کند و ظرفیت تحریک فعالیت رشدی بیوسنتزی سلول‌های تیروئید را دارا است. این حالت خودبه‌خود بهبود می‌یابد، عوامل ژنتیکی مستعدکننده، برای بیماری گریوز با فرکانس زیاد HLA-B8 و HLA-DR3 در قفقازی‌ها، HLA-Bw46 و HLA-B5 در چینی‌ها و HLA-B17 در آمریکائی‌های آفریقائی است. اما برخی از بیماران سال‌ها به درمان منوتروئیدی احتیاج دارند.

تشخیص آزمایشگاهی

در بیشتر بیماران هیپرتیروئید، T_3، T_4، FT_4 و FT_3 افزایش می‌یابد و TSH سرکوب می‌شود (جدول ۲-۳۸). جذب ید رادیواکتیو معمولاً به خوبی افزایش می‌یابد. آنتی‌بادی ضد تیروگلوبین، پراکسیداز تیروئیدی و آنتی‌بادی‌های TSH-R Ab [stim] معمولاً وجود دارند.

درمان بیماری گریوز

سه روش اصلی برای کنترل هیپرتیروئیدی، دارودرمانی، برداشتن تیروئید با جراحی و تخریب غده با ید رادیواکتیو است.

A. درمان با داروهای ضد تیروئید

درمان دارویی در بیماران جوانی که غدد کوچک و بیماری خفیف دارند، بیشترین سود را دارد. متی‌مازول یا پروپیل تیواوراسیل تا زمانی تجویز می‌شود که بیماری خودبخود فروکش کند. این تنها درمانی است که غده تیروئید را دست نخورده نگه می‌دارد، اما این درمان نیازمند دوره و نظارت طولانی (۱۸-۱۲ ماه) است و در ۷۰-۵۰ درصد موارد عود دیده می‌شود.

متی‌مازول بر پروپیل تیواوراسیل برتری دارد (بجز در بارداری و طوفان تیروئیدی) با توجه به این که روزی یک بار تجویز می‌شود خطر بروز آسیب‌های کبدی خطرناک کاهش یافته و بنابراین پایبندی به درمان را افزایش می‌دهد. درمان با داروهای ضد تیروئید معمولاً با دوزهای جداگانه آغاز می‌شود و وقتی بیمار از نظر بالینی دارای تیروئید طبیعی شود، درمان نگهدارنده با تغییر درمان به تک‌دوز روزانه آغاز می‌شود. اما، تیروتوکسیکوزهای خفیف تا به نسبت شدید را اغلب می‌توان با متی‌مازول به صورت تک‌دوز صبحگاهی ۴۰mg-۲۰ در ابتدا و سپس برای ۸-۴ هفته و به منظور طبیعی‌کردن سطوح هورمون، تحت کنترل درآورد. درمان نگهدارنده به ۱۵mg-۵ دارو در روز نیاز دارد. درمان جانشین با ۱۵۰mg-۱۰۰ پروپیل تیواوراسیل و هر ۶ یا ۸ ساعت تا زمانی که بیمار یوتیروئید شده و بدنبال آن کاهش درجه بندی شده دوز به سطوح ۱۵۰mg-۱۰۰ به صورت یک بار در روز مصرف شود. پروپیل تیواوراسیل علاوه بر مهار آلی‌شدن ید، سبب مهار تبدیل T_4 به T_3 می‌شود و از این‌رو سطح هورمون فعال شده تیروئیدی را سریعتر از متی‌مازول کاهش می‌دهد. بهترین راهنمای بالینی فروکش نمودن بیماری، کاهش اندازه گواتر است. مؤثرترین آزمون‌های آزمایشگاهی در پایش سیر درمان سطوح سرمی FT_3، FT_4 و TSH هستند.

واکنش به داروهای ضد تیروئیدی در بالا توضیح داده شده‌اند، بثورات پوستی خفیف بیشتر با درمان آنتی‌هیستامین قابل کنترل هستند. به علت واکنش شدیدتر آگرانولوسیتوز که با گلودرد یا تب بالا مشخص می‌شود، بیماران تحت درمان با داروهای ضد تیروئیدی باید به محض ایجاد این علایم، دارو را قطع کرده و به سرعت برای درمان مراجعه کنند. در چنین مواردی شمارش گلبول‌های سفید و شمارش افتراقی و کشت گلو به همراه درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب، لازم است. در صورت افزایش ترانس‌آمینازها درمان بایستی متوقف شود.

B. تیروئیدکتومی

خارج‌کردن نزدیک تمامی تیروئید، درمان انتخابی بیماران مبتلا

به غده‌های خیلی بزرگ یا گواتر چند ندولی است. بیماران با داروهای ضد تیروئید تا طبیعی‌شدن تیروئید درمان می‌شوند (حدود ۶ هفته). به علاوه به بیماران باید ۱۴-۱۰ روز قبل از جراحی، محلول اشباع سدیم یدید، ۵ قطره ۲ بار در روز برای کاهش پرعروقی غده و تسهیل جراحی تجویز شود. در حدود ۹۰-۸۰٪ بیماران احتیاج به مکمل‌های تیروئیدی متعاقب برداشتن کامل تیروئید دارند.

C. ید رادیواکتیو

در درمان با ید رادیواکتیو از ^{131}I استفاده می‌شود که درمان برتر برای بیشتر بیماران بالای سن ۲۱ سال است. در بیماران بدون بیماری قلبی، به سرعت دوز درمانی ۱۲۰-۸۰μCi/g از وزن تخمینی غده داده می‌شود. در بیماران با بیماری قلبی زمینه‌ای یا تیروتوکسیکوز شدید و بیماران مسن درمان تا طبیعی‌شدن هورمون‌های تیروئید بر اثر داروهای ضد تیروئیدی (به ویژه متی‌مازول) ادامه می‌یابد. مصرف دارو به مدت ۳ تا ۵ روز پیش از RAI متوقف می‌شود تا تداخلی با RAI نداشته باشد ولی می‌تواند ۳ تا ۷ روز پس از آن و پس بصورت تدریجی ۴ تا ۶ هفته پس از نرمال شدن علمکرد تیروئید قطع شود. یدیدها بایستی جهت پیشگیری از جذب ^{131}I قطع شود. سپس درمان به مدت ۷-۵ روز قبل از تجویز دوز مناسب I قطع می‌شود. برای اطمینان از جذب حداکثر I باید از مصرف یدیدها خودداری کرد. ۶ تا ۱۲ هفته پس از تجویز ید رادیواکتیو، اندازه غده کوچک شده و هورمون تیروئیدی بیمار معمولاً طبیعی یا هیپوتیروئید می‌شود. تجویز دوز ثانویه در این بیماران ممکن است لازم باشد. البته در صورتی که حداقل پاسخ ۳ ماه پس از RAI باشد. هیپوتیروئیدی در حدود ۸۰٪ بیماران، به دنبال درمان با ید رادیواکتیو رخ می‌دهد. سطوح سرمی FT_4 و TSH باید به‌طور منظم پایش شود. هنگامی که هیپوتیروئیدی بروز می‌کند، درمان جایگزین با لووتیروکسین خوراکی ۱۵۰-۵۰mcg/d، تجویز می‌گردد.

D. درمان‌های کمکی ضد تیروئید

در فاز حاد تیروتوکسیکوز، عوامل بلوک‌کننده گیرنده‌های β بدون فعالیت ذاتی مقلد سمپاتیکی، در بیماران با سنین ۶۰ سال یا بیشتر در افرادی که ضربان قلب آن‌ها ۹۰ ضربه در دقیقه یا بیشتر و در آن هایی که بیماری قبی و عروقی دارند بی‌نهایت مفیدند. پروپرانولول ۴۰mg-۲۰ از راه خوراکی هر ۶ ساعت یا متوپرولول ۵۰-۲۵ میلی‌گرم به‌صورت خوراکی هر ۶ تا ۸ ساعت تاکی‌کاردی، افزایش فشارخون و فیبریلاسیون دهلیزی را کنترل می‌کند. داروهای مسدودکننده گیرنده β- آدرنوسپتور به‌ندرت سطوح تیروکسین سرمی را به حد طبیعی بر می‌گردانند. دیلتیازم ۱۲۰mg-۹۰ سه یا چهار بار در روز می‌توانند برای کنترل تاکی‌کاردی در بیمارانی که β بلوکرها در آنها منع مصرف دارد به کار رود (مثل کسانی که مبتلا به آسم هستند). سایر بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم دی‌هیدروپیریدینی به اندازه دیلتیازم مفید نیستند. تجویز مکمل‌های غذایی و ویتامینی کافی ضروری هستند. باربیتورات‌ها، تجزیه T_4 را تسریع می‌کنند (با القاء آنزیم‌های کبدی) و ممکن است علاوه بر اثر آرام‌بخشی باعث کاهش میزان T_4 شوند. تجزیه‌کننده‌های اسید صفراوی (مانند کلستیرامین)، می‌توانند همچنین با افزایش دفع مدفوعی T_4، سطح آن را فوری کاهش دهند.

گواتر سمی تک ندول و چند ندول

این نوع هیپرتیروئیدی، بیشتر در زنان سالمند مبتلا به گواتر ندولار رخ می‌دهند. FT_4، کمی افزایش می‌یابد و یا گهگاه طبیعی است، اما FT_3 و T_3 به‌شدت افزایش می‌یابد. آدنوم‌های سمی ساده را می‌توان با جراحی و برداشتن آدنوم یا با ید رادیواکتیو کنترل کرد. گواتر سمی چند ندولی، معمولاً همراه با یک گواتر بزرگ است که بهترین راه درمان آماده‌سازی با متی‌مازول (ترجیحاً) یا پروپیل‌تیواوراسیل و سپس برداشتن غده تیروئید است.

تیروئیدیت تحت حاد

طی فاز حاد یک عفونت ویروسی، غده تیروئید،تخریب پارانشیم تیروئید همراه با آزادسازی گذرای هورمون‌های تیروئیدی ذخیره شده رخ می‌دهد. حالتی مشابه ممکن است در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیماتو اتفاق بیفتد. این حملات تیروتوکسیکوز گذرا راهیپرتیروئیدیسم خود به خود بهبودیابنده می‌نامند. درمان حمایتی معمولاً در تمام آنها نیاز است، از جمله داروهای β بلوکر بدون فعالیت ذاتی مقلد سمپاتیک (مثل پروپرانولول) برای تاکی‌کاردی و آسپیرین و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی برای کنترل تب و درد موضعی، تجویز می‌شوند. کورتیکواستروئیدها نیز در موارد شدید برای کنترل التهاب ممکن است لازم باشند.

مشکلات ویژه

طوفان تیروئیدی

طوفان تیروئیدی با بحران تیروئیدی یک تشدیدها و ناگهانی

علائم تیروتوکسیکوز است که به‌صورت یک سندرم تهدیدکننده حیات نمایان می‌شود. مدیریت فوری آن ضروری است. پروپرانوول بصورت ۶۰ تا ۸۰ میلی‌گرم به صورت خوراک هر ۴ ساعت یا پروپرانولول وریدی بصورت ۱ تا ۲ میلی‌گرم به ازای هر ۵ تا ۱۰ دقیقه تا به میزان ۱۰ میلی‌گرم برسد یا اسمولول به صورت ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم در دقیقه در کنترل بیماری و علائم قلبی و عروقی این سندرم موثر است. در صورتی که مصرف بتابلوکرها به علت وجود آسم و نارسایی قلبی ممانعت داشته باشد. پرفشاری خون یا تاکیکاری را می‌توان با دیلتیازیم، ۹۰ تا ۱۲۰ میلی‌گرم بصورت خوراکی ۳ یا ۴ بار در روز یا ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم در ساعت بصورت انفوزیون وریدی «در بیماران مبتلا به آسم» درمان کرد. آزاد شدن هورمون‌های تیروئیدی از غده، با تجویز محلول اشباع یدیدپتاسیم، ۵ قطره به صورت خوراکی سر ۶ ساعت که یک ساعت پس از تیوآمیدها آغاز می‌شود، مرتبط است. سنتز هورمون با تجویز پروپیل تیواوراسیل، ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم به عنوان دوز بارگیری آغاز شده که با ۲۵۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی هر ۴ ساعت ادامه می‌یابد. در صورتی که بیمار قادر به مصرف به پروپیل تیواوراسیل بصورت خوراکی نباشد، یک فرآورده رکتال می‌توان به صورت ۴۰۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت به صورت مکرر مصرف شود. متی‌مازول را می‌توان به عنوان فرمولاسیون رکتال در قالب روی ۶۰ تا ۸۰ میلی‌گرم در در روز مصرف کرد. هیدروکورتیزون ۵۰ میلی‌گرم به صورت وریدی هر ۶ ساعت می‌تواند بیماران را علیه شوک محافظت نموده و می‌تواند تبدیل T_4 به T_3 را مهار نموده و به سرعت سطح مواد تیوراکتیو را در خون کاهش دهد.

درمان حمایتی برای کنترل تب، نارسایی قلبی و هر بیماری زمینه‌ای که طوفان حاد را تسهیل کند، ضروری است. در شرایط نادری که روش‌های بالا برای کنترل این مشکلات کافی نیستند، از پلاسمافرز یا دیالیز صفاقی برای کاهش مقادیر تیروکسین موجود در گردش خون استفاده می‌شود.

افتالموپاتی

با وجود نادر بودن افتالموپاتی، درمان آن دشوار است. تشدید بیماری‌های شدید چشمی می‌تواند به دنبال RAI در افرادی که سیگار می‌کشند رخ دهد. اداره این وضعیت نیازمند درمان مؤثر بیماری تیروئید معمولاً با تخلیه کامل جراحی یا سرکوب غده با I به همراه درمان با پردنیزولون است (ذیل را ببینید). به علاوه، درمان موضعی نیز ممکن است ضروری باشد، مانند بالا بردن سر برای کاهش ادم دور چشمی و اشک مصنوعی برای تخفیف خشکی قرنیه ناشی از اگزوفتالموس. توصیه می‌شود که به منظور پیشگیری از افتالموپاتی، مصرف سیگار متوقف شود. در موارد التهاب شدید و حاد، یک دوره کوتاه 60–100mg پردنیزولون خوراکی به‌طور روزانه برای یک هفته و سپس 60–100mg یک روز در میان و کاهش تدریجی مقدار مصرف در مدت ۱۲–۶ هفته می‌تواند مؤثر باشد. اگر درمان استروئیدی شکست خورده و یا ممنوع باشد، پرتوتابی بخش خلفی کاسه چشم با پرتو X پرانرژی همگرا، اغلب به بهبود قابل توجه فرآیند حاد کمک می‌کند. تهدید بینایی اندیکاسیونی برای جراحی کاهش فشار چشم است. جراحی پلک یا عضله چشم برای اصلاح مشکلات باقی مانده پس از فرآیند حاد، درمانی است.

درموپاتی

درموپاتی یا میکزدم جلویی تیبیا بیشتر به کورتیکواستروئیدهای موضعی مورد استفاده در ناحیه درگیر که با یک بانداژ بسته، پوشانده می‌شود، پاسخ می‌دهد.

تیروتوکسیکوز حین بارداری

به‌طور ایده‌آل، زنان در سنین باروری، مبتلا به بیماری شدید باید قبل از بارداری، با ^{131}I یا برداشتن بخشی از غده به‌طور کامل درمان شوند تا از حملات حاد بیماری طی بارداری یا بعد از زایمان جلوگیری شود. در این شرایط RAI منع مصرف دارد زیرا از جفت عبور کرده و تیروئید نوزاد را آسیب می‌زند. اگر تیروتوکسیکوز در بارداری بروز کند، ید رادیواکتیو منع مصرف دارد؛ چون از جفت عبور کرده و ممکن است موجب آسیب به تیروئید جنین شود. به منظور جلوگیری از خطر آسیب کبدی پروپیل تیواوراسیل را (خطرات تراتوژنیک کمتری نسبت به متی‌مازول ایجاد می‌کند) می‌توان در سه ماهه اول بارداری و متی‌مازول را در بقیه ماه‌های بارداری مصرف کرد. دوز پروپیل تیواوراسیل را باید در حداقل دوز کنترل‌کننده بیماری (یعنی 300mg/d >) تعیین کرد زیرا ممکن است بر عملکرد غده تیروئید جنین اثر بگذارد. به‌طور جایگزین برداشتن بخشی از تیروئید در طول سه ماهه میانی آبستنی نیز می‌تواند صورت پذیرد. در طول تعدیل دوز در بارداری مصرف مکمل‌های تیروئید ضروری است.

بیماری گریوز نوزادی

بیماری گریوز ممکن است در نوزادان تازه متولد شده، خواه به علت عبور TSH-R Ab [stim] مادری از جفت که غده تیروئید جنین را تحریک می‌کند و خواه به علت انتقال ژنتیکی صفت به

جنین، دیده می‌شود. مطالعات آزمایشگاهی افزایش سطح T_4 آزاد، افزایش قابل توجه T_3 و سطوح پایین TSH را در مقایسه با نوزادان طبیعی که TSH آنها در هنگام تولد بالاست، نشان می‌دهند. TSH-RAb [stim] معمولاً در سرم نوزاد و مادر یافت می‌شود.

اگر بیماری ناشی از TSH-R Ab[stim] مادری باشد، معمولاً بیماری خودمحدود بوده و پس از یک دوره ۱۲-۴ هفته‌ای با کاهش سطح TSH-R Ab[stim] برطرف می‌شود. اما درمان ضروری است، چراکه نوزاد تحت فشار متابولیک شدید قرار دارد. درمان شامل پروپیل تیواوراسیل به مقدار ۱۰mg/kg/d-۵ در دوزهای جداگانه و با فواصل ۸ ساعته، محلول لوگل (۸mg یدید در هر قطره) یک قطره هر ۸ ساعت و پروپرانولول ۲mg/kg/d در مقادیر جداگانه است. درمان حمایتی دقیق ضروری است. اگر نوزاد بدحال باشد، پردنیزون خوراکی به مقدار ۲mg/kg/d در مقادیر جداگانه می‌تواند به مهار تبدیل T_4 به T_3 کمک کند. این داروها با بهبود تابلوی بالینی به‌تدریج کاهش یافته و پس از ۱۲-۶ هفته قطع می‌شود.

پرکاری تیروئیدی تحت بالینی

پرکاری تیروئیدی تحت بالینی به صورت سرکوب سطح TSH (زیر محدودهٔ طبیعی) و سطوح طبیعی هورمون تیروئید تعریف می‌شود. سمیت قلبی (نظیر فیبریلاسیون دهلیزی) به ویژه در بیماران مسن‌تر، عمده‌ترین نگرانی است. اجماع نظر متخصصان این است که درمان در موارد TSH کمتر از ۰/۱mIU/L، مناسب است و باید سطح TSH را در افرادی که با حداقل سرکوب TSH مواجه هستند، به دقت پایش نمود.

تیروتوکسیکوز ناشی از آمیودارون

علاوه بر بیمارانی که دچار هیپوتیروئیدیسم ناشی از آمیودارون می‌شوند، نزدیک به ۳٪ بیمارانی که آمیودارون دریافت می‌کنند، دچار هیپرتیروئیدی می‌شوند. دو نوع تیروتوکسیکوز ناشی از آمیودارون گزارش شده است: القا شده با ید (نوع I) که اغلب در افراد مبتلا به بیماری زمینه‌ای تیروئید (مثل گواتر چند ندولی) اتفاق می‌افتد؛ و تیروئیدیت التهابی (نوع II) که در بیماران بدون بیماری تیروئید اتفاق می‌افتد و موجب نشت هورمون تیروئید به داخل گردش خون می‌شود. نوع I احتیاج به درمان با تیوآمید دارد در حالی‌که نوع II به گلوکوکورتیکوئیدها بهتر جواب می‌دهد. از آنجایی که تمایز بین این دو همیشه مقدور نیست، اغلب تیوآمیدها و گلوکوکورتیکوئیدها همراه هم تجویز می‌شوند. در صورت امکان آمیودارون باید قطع شود هر چند بهبود سریعی به علت نیمه عمر طولانی آن اتفاق نمی‌افتد.

گواتر غیر سمی

گواتر غیرسمی سندرمی از بزرگی تیروئید بدون تولید بیش از حد هورمون تیروئید است. بزرگی غده تیروئید بیشتر به علت تحریک TSH ناشی از ساخت ناکافی هورمون تیروئیدی است. شایعترین علت گواتر غیرسمی در سراسر جهان کمبود ید است، اما در ایالات متحده آمریکا این علت تیروئیدیت هاشیموتو است. سایر علل شامل جهش‌های ردهٔ ژنی یا اکتسابی در ژن‌های دخیل در ساخت هورمون، مواد گواترزای رژیم غذایی و نئوپلاسم‌ها می‌باشد (ذیل را ببینید).

گواتر ناشی از کمبود ید به‌خوبی با تجویز پیشگیرانه یدید درمان می‌شود. دریافت مناسب یدید در روز ۲۰۰mcg-۱۵۰ است. نمک یددار و یدات به‌عنوان نگهدارنده آرد و نان منابع آلی ید در رژیم غذایی هستند. در مناطقی که استفاده از نمک یددار یا نگهدارنده‌های یدات مشکل است، محلولی از روغن خشخاش یددار به‌طور عضلانی برای حفظ منبع بلندمدت ید آلی تجویز می‌شود.

گواتر ناشی از مصرف مواد گواترزا رژیم غذایی با حذف این مواد یا افزودن تیروکسین برای سرکوب تحریک TSH درمان می‌شود. همچنین در تیروئیدیت هاشیموتو و هورمون‌سازی مختل، درمان کافی با تیروکسین - ۲۰۰mcg/d-۱۵۰ خوراکی - TSH هیپوفیزی را سرکوب می‌کند و به پسرفت آهسته گواتر و اصلاح کم‌کاری تیروئیدی می‌انجامد.

نئوپلاسم‌های تیروئیدی

نئوپلاسم‌های غده تیروئید ممکن است خوش‌خیم (آدنوم‌ها) یا بدخیم باشند. آزمون اولیه تشخیص بیوپسی آسپیراسیون با سوزن ظریف و بررسی سیتولوژیک است. ضایعات خوش‌خیم را می‌توان از نظر رشد یا علایم انسداد موضعی که نیاز به اقدام جراحی دارد، پایش نمود. درمان با لووتیروکسین برای سرکوب ندول‌های خوش‌خیم به ویژه در قسمت‌هایی که به اندازه کافی ید دارند توصیه نمی‌شود. درمان کارسینوم تیروئید نیازمند تیروئیدکتومی کامل، درمان با ید رادیواکتیو پس از جراحی در مورد انتخابی و جایگزینی مادام‌العمر لووتیروکسین است. ارزیابی

از نظر عود برخی از بدخیمی‌های تیروئید بیشتر نیازمند قطع جایگزینی تیروکسین به مدت ۶-۴ هفته است که با ایجاد کم‌کاری تیروئیدی همراه می‌شود. عود تومور در صورتی که افزایش تیروگلبولین سرمی (که یک شاخص تومور است) وجود داشته باشد یا اسکن ^{131}I در حضور سطوح بالای TSH مثبت شود، محتمل است. درمان جایگزین، تجویز TSH نوترکیب انسانی (تیروژن) است که می‌تواند سبب افزایش قابل قیاس TSH بدون قطع تیروکسین و پیشگیری از کم‌کاری تیروئید شود. TSH نوترکیب انسانی به صورت عضلانی روزی یک بار برای ۲ روز تجویز می‌شود. افزایش سرمی تیروگلبولین یا اسکن I مثبت، شاخصی از عود سرطان تیروئید است.

پاسخ مطالعه مورد

این بیمار با علائم و نشانه‌های معمول هایپوتیروئیدیسم ناشی از درمان با ید رادیواکتیو حاضر می‌شود. درمان با ید رادیواکتیو و برداشتن تیروئید با جراحی منطقی بوده و راهبردی مؤثر در درمان قطعی هیپرتیروئیدیسم به‌ویژه پیش از بارداری و به منظور اجتناب از تشدید علائم بیماری در طول بارداری و پس از وضع حمل می‌باشد. علائم هیپوتیروئیدی این بیمار با تجویز روزانه لووتیروکسین به صورت خوراکی و با معده خالی توصیه می‌شود. عملکرد تیروئید بایستی پس از ۶ تا ۸ هفته مورد بررسی قرار گرفته و مقادیر مصرف نیز برای رسیدن به سطح مطلوبی از TSH طبیعی و بهبود علائم هایپوتیروئیدیسم نیز بایستی تعدیل شود.

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
THYROID AGENTS	
Levothyroxine (T_4)	Generic, Levoxyl, Levo-T, Levothroid, Levolet, Novothyrox, Synthroid, Tirosint, Unithroid
Liothyronine (T_3)	Generic, Cytomel
Liotrix (a 4:1 ratio of T_4: T_3)	Thyrolar
Thyroid desiccated (USP)	Generic, Armour, Nature-Throid, Westhroid
ANTITHYROID AGENTS	
Radioactive iodine (^{131}I) sodium	Iodotope, Sodium Iodide I 131 Therapeutic
Methimazole	Generic, Tapazole
Potassium iodide	
Oral solution (SSKI)	Thyroshield
Oral solution (Lugol's solution)	Lugol's solution
Oral potassium iodide tablets	IOSAT, Thyro-Block, Thyro-Safe
Propylthiouracil [PTU]	Generic
DIAGNOSTIC AGENT	
Thyrotropin; recombinant human TSH	Thyrogen

خلاصه: داروهای مورد استفاده در کنترل بیماری تیروئید (فصل ۳۸)

گروه	مکانیسم عمل و اثرات	مورد مصرف	فارماکوکینتیک، سمیّت، تداخلات
فرآورده‌های تیروئید			
• لووتیروکسین (T_4) • لیوتیرونین (T_3)	فعال‌سازی گیرنده‌های هسته‌ای که منجر به بیان ژن با تشکیل RNA و سنتز پروتئین می‌گردد.	کم‌کاری تیروئید	جدول ۱-۳۸ را مشاهده کنید • اوج اثر بعد از ۸-۶ هفته درمان دیده می‌شود • سمیت: برای علایم ناشی از فزونی تیروئید جدول ۴-۳۸ را مشاهده کنید.
عوامل ضد تیروئید **تیوآمیدها**			
• متی‌مازول • پروپیل تیواوراسیل (PTU)	مهار واکنش‌های تیروئید پراکسیداز • مهار کردن ارگانیفیکاسیون ید • مهار دیدیناسیون T_4 و T_3 (بیشتر PTU)	پرکاری تیروئید	خوراکی • طول اثر: ۲۴ ساعت (متی‌مازول) و ۸-۶ ساعت (PTU) • تأخیر شروع عمل • سمیت: تهوع، ناراحتی گوارشی، راش، آگرانولوسیتوز، هپاتیت (جعبه سیاه PTU)، کم‌کاری تیروئید
یدیدها			
• محلول لوگل • یدید پتاسیم	مهار آلی‌شدن و آزادسازی هورمون • کاهش اندازه و عروق غده	آماده‌سازی برای برداشتن تیروئید با جراحی	خوراکی • شروع حاد طی ۲ تا ۷ روز • سمیت: نادر (متن را ببینید).
مسدودکننده‌های بتا			
• پروپرانولول و سایر بتابلوکرها که فاقد اثرات آگونیست نسبی است	مهار گیرنده‌های بتا- آدرنرژیک • مهار تبدیل T_4 به T_3 (فقط پروپرانولول)	پرکاری تیروئید به ویژه طوفان تیروئیدی • برای کمک به کنترل تاکیکاردی، فشار خون بالا و فیبریلاسیون دهلیزی	شروع طی ۴ تا ۶ ساعت (پروپرانولول خوراکی) • سمیت: آسم، بلوک AV، فشارخون پایین، برادیکاردی
ید رادیواکتیو **^{131}I (RAI)**	تخریب پارانشیم تیروئید با پرتوتابی	پرکاری تیروئید • بیماران باید قبل از RAI یوتیروئید شده یا تحت درمان با بتابلوکرها باشند • در بارداری یا مادران شیرده منع مصرف دارد.	خوراکی • نیمه عمر ۵ روز • شروع اثر ۱۲-۶ هفته • اوج اثر ظرف ۶-۳ ماه • سمیت: گلودرد، التهاب غدد بزاقی، کم‌کاری تیروئید.

فصل

۳۹ آدرنوکورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌های آدرنوکورتیکال

مطالعه مورد

مردی ۱۹ ساله از بی‌اشتهایی، خستگی، گیجی و کاهش وزن در طی ۸ ماه، شاکی است. پزشک معاینه کننده متوجه کاهش فشارخون وضعیتی و ویتیلیگوی متوسط (مناطق بدون رنگدانه در پوست) شده و آزمایش‌های روتین خون را درخواست می‌کند. وی متوجه هیپوناترمی، هیپرکالمی و اسیدوز شده و به بیماری آدیسون مشکوک می‌شود. پزشک یک آزمون تحریک ACTH1-24 استاندارد را انجام می‌دهد که نشانگر پاسخ ناکافی کورتیزول پلاسما منطبق با بی‌کفایتی اولیه غده فوق‌کلیوی است. برای وی تشخیص بیماری آدیسون اتوایمیون داده می‌شود. بیمار بایستی تحت درمان جایگزین با هورمون‌هایی باشد که قادر به تولید آنها نیست. این بیمار را چگونه باید درمان نمود؟ این بیمار چه نوع موارد احتیاطی را بایستی در نظر بگیرد؟

هورمون‌های طبیعی آدرنوکورتیکال[1]، مولکول‌های استروئیدی هستند که در قشر غده فوق کلیوی تولید و از آن آزاد می‌شوند. کورتیکواستروئیدهای طبیعی و صناعی هر دو برای تشخیص و درمان اختلالات عملکرد غده فوق کلیه به کار می‌روند. آنها همچنین - اغلب در دوزهای بالاتر - برای درمان انواع التهابات و اختلالات ایمونولوژیک استفاده می‌شوند.

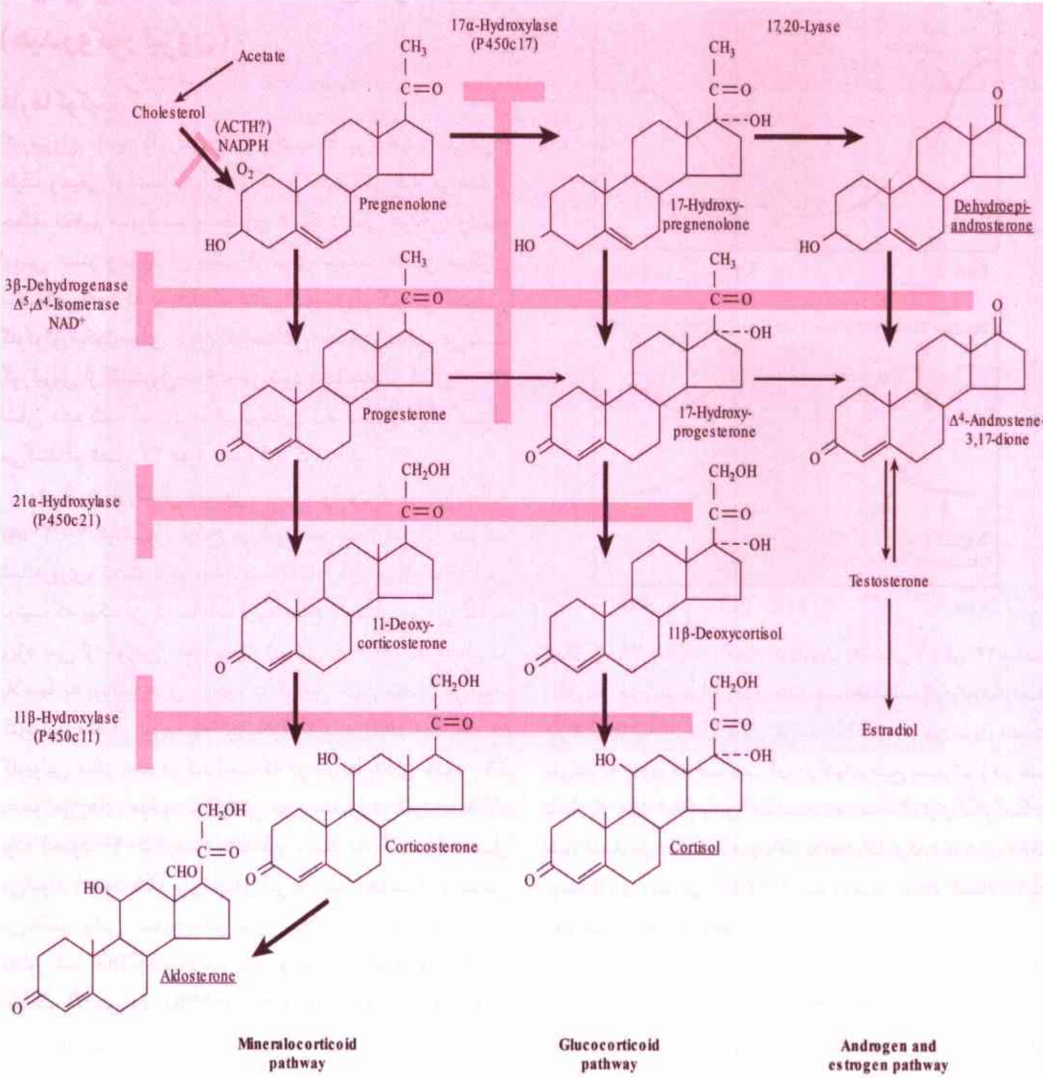
ترشح استروئیدهای آدرنوکورتیکال، با آزادسازی کورتیکوتروپین (ACTH) از هیپوفیز کنترل می‌گردد. ترشح هورمون نگهدارنده نمک، آلدوسترون، بیشتر تحت نظارت آنژیوتنسین قرار دارد. برخی اثرات کورتیکوتروپین با اثرات آن بر روی قشر آدرنال مرتبط نیستند. هر چند از نظر فارماکولوژی، به عنوان یک عامل ضدالتهاب ارزشمند است. در آزمایش‌ها، بررسی عملکرد آدرنال به عملکرد ترشحی‌اش وابسته است. فارماکولوژی آن در فصل ۳۷ بحث شده است و حال فقط به چکیده‌ای از آن اشاره می‌گردد.

مهارکننده‌های سنتز یا آنتاگونیست‌های عمل استروئیدهای آدرنوکورتیکال در درمان چندین بیماری مهم هستند. این عوامل در انتهای این فصل توضیح داده می‌شوند.

■ آدرنوکورتیکواستروئیدها

قشر فوق کلیه (آدرنال)، تعداد زیادی از استروئیدها را درون گردش خون آزاد می‌سازد. برخی از آنها حداقل فعالیت و عملکرد بیولوژیکی را دارند و بیشتر به عنوان پیش‌ساز هستند و برخی دیگر نیز هیچ عملکرد شناخته شده‌ای ندارند. این هورمون‌های استروئیدی را می‌توان به این صورت طبقه‌بندی کرد: آنهایی که اثر مهم بر متابولیسم مواد واسط در عملکرد ایمنی دارند **(گلوکوکورتیکوئیدها)** و هورمون‌هایی که بیشتر فعالیت‌های نگهداری نمک دارند **(مینرالوکورتیکوئیدها)** و هورمون‌هایی که فعالیت **آندروژنی** یا **استروژنی** دارند (فصل ۴۰ را ببینید). در انسان‌ها، گلوکوکورتیکوئید اصلی، **کورتیزول** و مهم‌ترین مینرالوکورتیکوئید، **آلدوسترون** است. از نظر کمی، دهیدرواپی‌آندروسترون[2] (DHEA) به شکل سولفاته (DHEAS)، مهم‌ترین آندروژن آدرنال است اگرچه DHEA و دو آندروژن دیگر آدرنال، آندروستندیول و آندروستندیون،

1- Adrenocortical
2- Dehydroepiandrosterone



شکل ۱-۳۹. شمایی از مسیرهای مهم در بیوسنتز هورمون آدرنورکورتیکال. زیر محصولات ترشحی مهم خط کشیده شده است. پرگننولون پیش‌ساز مهم کورتیکواسترون و آلدوسترون و ۱۷ ـ هیدروکسی پرگننولون پیش‌ساز مهم کورتیزول می‌باشند. آنزیم‌ها و کوفاکتورهای واکنش‌ها که در ستونی به دنبال هم قرار گرفته‌اند، در سمت چپ و همچنین در ستون‌هایی در بالای شکل نمایش داده شده‌اند. وقتی نقص یک آنزیم ویژه وجود داشته باشد، تولید هورمون در نقاطی با فلش‌های تیره متوقف می‌شود.

آندروژن‌های ضعیفی بوده و آندرستندیول استروژن‌های ضعیفی هستند، آندرستندیول در بافت‌های غیر از غده فوق کلیه می‌تواند بـه تستوسترون و استرادیـول تـبدیل شـود (شکـل ۱-۳۹). آندروژن‌های آدرنال پیش‌سازهای اصلی آندوژن استروژن در زنان و پس از زمان منوپوز و در بیماران جوان در کسانی که عملکرد تخمدان کم بوده یا کاهش پیدا کرده، می‌باشد.

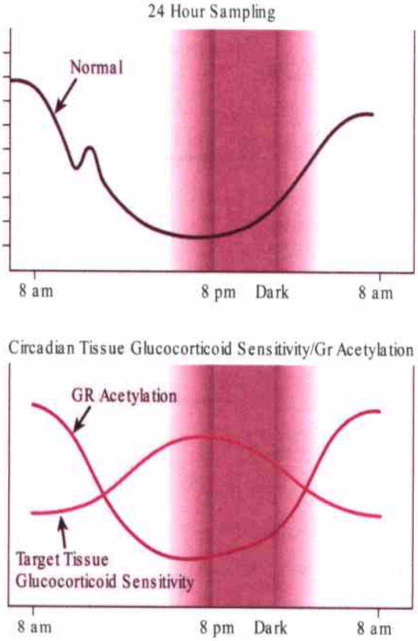
گلوکوکورتیکوئیدهای طبیعی؛ کورتیزول (هیدروکورتیزون)

فارماکوکینتیک

کورتیزول[1] (هیدروکورتیزون[2] و ترکیب F نیز نامیده می‌شود) طیف وسیعی از اعمال فیزیولوژیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد از جمله، تنظیم متابولیسم واسطه‌ای عملکرد قلبی عروقی، رشد و ایمنی. سنتز و تولید آن بیشتر از سوی سیستم عصبی مرکزی تنظیم می‌شود که به فیدبک منفی کورتیزول گردش خون و گلوکوکورتیکوئیدهای برون‌زاد (صناعی) بسیار حساس می‌باشد. کورتیزول از کلسترول ساخته می‌شود (چنانچه در شکل ۱-۳۹ نشان داده شده است). مکانیسم‌هایی که ترشح آن را کنترل می‌کنند در فصل ۳۷ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

در فرد بزرگسال طبیعی، بدون وجود استرس، روزانه ۲۰mg-۱۰ کورتیزول ترشح می‌شود. سرعت ترشح در چرخه شبانه‌روزی، تحت تأثیر نوسانات ACTH قرار می‌گیرد، به این ترتیب که پیک آن در ساعات اولیه صبح و بعد از خوردن غذا به ویژه پس از خوردن ناهار است (شکل ۲-۳۹). کورتیزول در پلاسما به پروتئین‌های موجود در گردش خون متصل می‌شود. گلوبولین متصل شونده به کورتیکواستروئید (CBG)[3]، یک α_2 گلوبولین سنتز شده در کبد است که در شرایط عادی حدود ۹۰٪ به هورمون‌های موجود در گردش خون متصل می‌شود. بقیه آزاد بوده (حدود ۱۰-۵ درصد) یا به‌طور سست به آلبومین متصل می‌شوند (حدود ۵٪) برای ایفای اثر بر سلول هدف در دسترس می‌باشند. وقتی سطوح کورتیزول پلاسما از ۳۰mcg/dL-۲۰ تجاوز کند، CBG اشباع می‌شود و غلظت کورتیزول آزاد به سرعت بالا می‌رود. CBG در بارداری و با تجویز استروژن و در هیپرتیروئیدی افزایش و با هیپوتیروئیدیسم یا نقایص ژنتیکی در سنتز آن و در شرایط کمبود پروتئین کاهش می‌یابد. آلبومین ظرفیت اتصالی بسیار بالایی دارد، اما تمایل کمی نسبت به کورتیزول از خود نشان می‌دهد و در عمل، کورتیزول متصل شده به آلبومین را آزاد در نظر می‌گیرند. کورتیکواستروئیدهای صناعی مثل دگزامتازون به جای CBG بیشتر به آلبومین متصل می‌شوند.

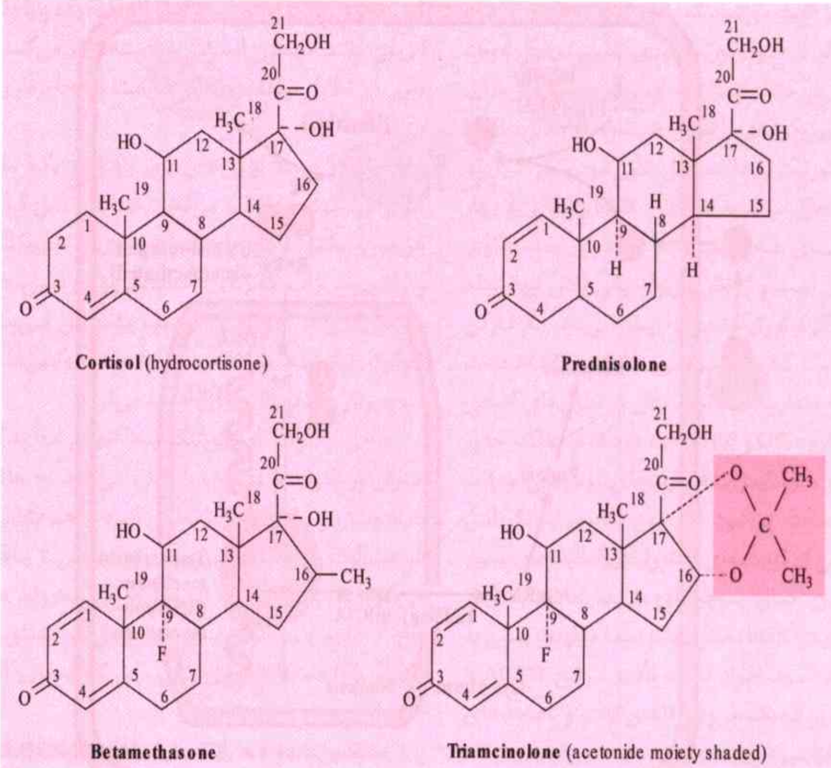
نیمه عمر کورتیزول در گردش خون در حالت عادی، ۹۰-۶۰ دقیقه است؛ این نیمه عمر ممکن است هنگام تجویز مقادیر بالای هیدروکورتیزون (فرآورده دارویی کورتیزول) یا هنگام استرس، هیپوتیروئیدی یا بیماری‌های کبدی افزایش یابد. تنها ۱٪ از کورتیزول بدون تغییر و به صورت آزاد از ادرار دفع می‌شود،



شکل ۲-۳۹. تفاوت در میزان کورتیزول پلاسمایی در طی ۲۴ ساعت (پانل بالا) در ریتم شبانه روزی حساسیت بافت‌ها به گلوکوکورتیکوئیدها نیز از ریتم شبانه روزی پیروی می‌کند. اما از ریتم کورتیزول تبعیت نمی‌کند به نحوی که حساسیت آن در انتهای صبح بسیار کم و در عصر بسیار بالا است (پانل پائین) حساسیت بافت‌ها به گلوکوکورتیکویندها به طور معکوسی با استیلاسیون گیرنده‌های گلوکوکورتیکویندی (GR) توسط فاکتور رونویسی CLOCK نسبت دارد. گیرنده‌های استیله فعالیت رونویسی را کاهش می‌دهد.

حدود ۲۰٪ از آن قبل از رسیدن به کبد بر اثر ۱۱- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز در کلیه و سایر بافت‌های دارای گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی، به کورتیزون تبدیل می‌شود. قسمت اعظم کورتیزول در کبد متابولیزه می‌شود. حدود یک سوم از کورتیزول تولید شده در هر روز به صورت متابولیت‌های دی هیدروکسی کتون از ادرار دفع می‌شود و تحت عنوان ۱۷- هیدروکسی استروئید اندازه‌گیری می‌شود (شکل ۳-۳۹ را برای شمارش تعداد کربن ببینید). بسیاری از متابولیت‌های کورتیزول با گلوکورونیک اسید یا سولفات در قسمت هیدروکسیل C_3 یا C_{21} در کبد کونژوگه می‌شوند و سپس از راه ادرار دفع می‌شوند.

1- Cortizol 2- Hydrocortisone
3- Corticosteroid-binding globulin



شکل ۳-۳۹. ساختار شیمیایی چندین گلوکوکورتیکوئید. فعالیت مشتقات استخلاف شده با استوناید (مثل تریامسینولون استوناید) در سطح، افزایش یافته است و در بیماری‌های پوستی مفید هستند. دگزامتازون و بتامتازون در آرایش قرارگیری گروه متیل در C_{16} تفاوت دارد که در بتامتازون بتا و در دگزامتازون آلفا است.

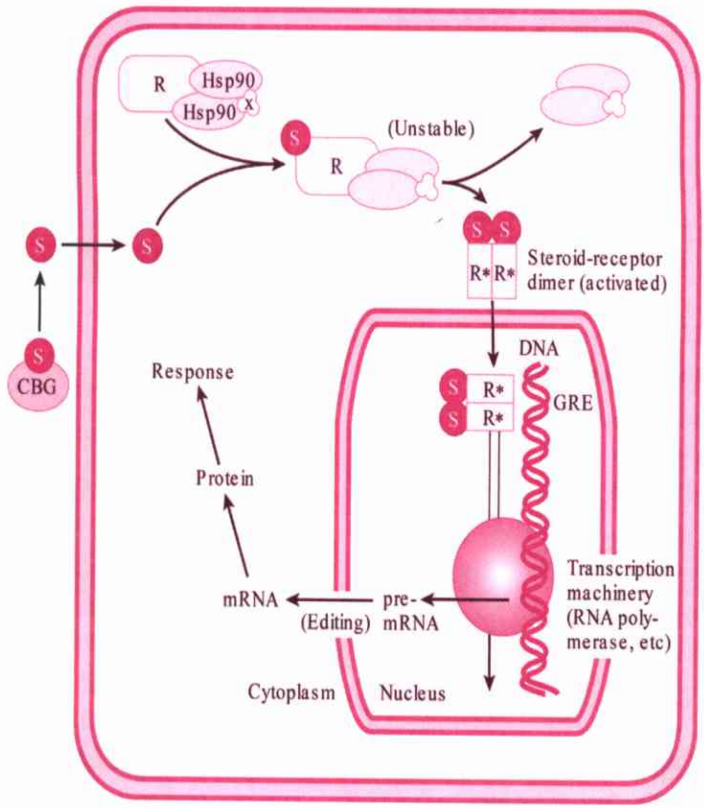
در برخی گونه‌ها (مثل موش صحرایی)، کورتیکواسترون، گلوکوکورتیکوئید اصلی محسوب می‌شود که این ماده کمتر به پروتئین‌ها می‌چسبد و بنابراین سریع‌تر متابولیزه می‌شود. مسیر تجزیه آن شبیه به کورتیزول است.

فارماکودینامیک

A. مکانیسم عمل

بیشتر اثرات شناخته شده گلوکوکورتیکوئیدها، به واسطه گیرنده‌هایشان انجام می‌شود که به‌طور وسیع پراکنده‌اند. این پروتئین‌ها (گیرنده‌ها) اعضای خانواده بزرگ گیرنده‌های هسته‌ای از جمله گیرنده‌های استروئیدی، استرولی (ویتامین D)، تیروئیدی، رتینوئیک اسید و سایر گیرنده‌ها با لیگاندهای ناشناس (یا بدون لیگاند = گیرنده‌های یتیم) هستند. تمام این گیرنده‌ها با پروموتورهای (و تنظیم‌کننده‌های نسخه‌برداری) ژن‌های هدف در ارتباطند (شکل ۴-۳۹). در غیاب لیگاند هورمونی، گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی بیشتر در سیتوپلاسم، در کمپلکس‌های اولیگومری با Hspها[1] می‌باشند. مهم‌ترین آنها دو مولکول Hsp_{90} است، هرچند سایر پروتئین‌ها نیز مهم هستند. هورمون آزاد از پلاسما و مایع بینابینی وارد سلول شده و به گیرنده متصل می‌شود و آرایش فضایی آن تغییر می‌یابد به گونه‌ای که موجب جدایی آن از Hspها می‌شود. سپس کمپلکس گیرنده متصل به لیگاند به‌طور فعال به داخل هسته انتقال یافته و در آنجا با DNA و پروتئین‌های هسته‌ای مداخله می‌کند و به عنوان یک هومودیمر به **اجزاء گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی (GRE)**[2] در

1- Heat shock protein
2- Glucocorticoid receptor elements



شکل ۴-۳۹. مدلی از برهمکنش یک استروئید، S، (مثل کورتیزول) و گیرنده آن، R، و وقایع متعاقب آن در سلول هدف. استروئید در خون به شکل متصل با گلوبولین متصل‌شونده به کورتیکواستروئیدها (CBG) وجود دارد اما به شکل آزاد وارد سلول می‌شود. گیرنده درون سلولی به پروتئین‌های پایدارکننده که شامل دو مولکول Hsp90 و چند مولکول دیگر که به صورت "X" در شکل نشان داده شده‌اند، می‌چسبد. این کمپلکس گیرنده قادر به فعال‌کردن نسخه‌برداری است وقتی کمپلکس به یک مولکول کورتیزول می‌چسبد، یک کمپلکس ناپایدار به وجود می‌آید و Hsp و مولکول‌های مرتبط آزاد می‌شوند. کمپلکس استروئید ـ گیرنده قادر است به درون هسته وارد شود و به جزء پاسخگوی گلوکوکورتیکوئید (GRE) واقع بر روی ژن بچسبد و نسخه‌برداری را توسط RNA پلی‌مراز II و فاکتورهای مرتبط با نسخه‌برداری تنظیم کند. فاکتورهای تنظیم‌کننده مختلفی (که نشان داده نشده است) ممکن است موجب تسهیل (Coactivators) یا مهار (Corepressors) پاسخ به استروئید شوند. mRNA حاصله ویرایش می‌شود و به سیتوپلاسم جهت تولید پروتئین فرستاده می‌شود و پاسخ نهایی هورمون ایجاد می‌گردد. یک جایگزین برای تداخل کمپلکس گیرنده ـ استروئید با یک GRE، تداخلی است با عملکرد عوامل نسخه‌برداری دیگر مانند NF-κB در هسته سلول‌ها و تغییر آنها.

پروموتورهای ژن‌های پاسخگو متصل می‌شود. GRE از دو توالی تکراری که به دیمر هورمون گیرنده متصل می‌شود، تشکیل شده است.

گیرنده متصل به لیگاند، علاوه بر اتصال به GREها، کمپلکس‌هایی را با سایر فاکتورهای نسخه‌برداری مثل AP1 و (NF-κB) تشکیل می‌دهند که با تأثیر بر کارکرد آنها بر پروموتورهای بدون GRE، عمل می‌کنند و توجیه‌کننده تنظیم نسخه‌برداری ژن‌های پاسخگوی آنها هستند. این فاکتورهای نسخه‌برداری، عملکرد وسیعی بر تنظیم فاکتورهای رشدی، سیتوکین‌های پیش التهابی و غیره دارند و بر واسطه‌های بسیار زیاد ضد رشد، ضدالتهاب و اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی گلوکوکورتیکوئیدها مؤثرند.

دو ژن برای گیرنده کورتیکواستروئیدی شناخته شده است، یکی گیرنده کلاسیک گلوکوکورتیکوئیدها (GR) و دیگری گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی (MR) را کد می‌کند. با اتصال متناوب پیش‌ساز mRNA گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی انسانی، دو شکل

بسیار شبیه به هم تولید می‌شود که hGR آلفا و hGR بتا نام دارند. hGR آلفا، گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی کلاسیک فعال‌شونده با لیگاند است که در حالت اتصال به هورمون، بروز ژن‌های پاسخگوی گلوکوکورتیکوئیدی را تعدیل می‌سازد. در مقابل، hGR بتا به گلوکوکورتیکوئیدها متصل نمی‌شود و در فرآیند نسخه‌برداری غیرفعال است. به هر حال، hGR بتا قادر به مهار اثر hGR آلفای فعال شده در ژن‌های پاسخگوی گلوکوکورتیکوئیدی است و از نظر فیزیولوژیکی نقش مهارکننده درون‌زاد عملکرد گلوکوکورتیکوئیدی را ایفا می‌کند. به تازگی نشان داده شده است که در رونویسی جایگزین hGR هشت جایگاه آغاز ترجمه متفاوت دارد. برای مثال در سلول‌های اضافی حداکثر تا ۱۶ ایزوفرم $GR\alpha$ و $GR\beta$ وجود دارد که از حداکثر حدود ۲۵۶ هومودایمر و هترودایمر با فعالیت‌های رونویسی و غیر رونویسی شونده ساخته می‌شود. این تنوع پذیری بیانگر این است که رده مهمی از گیرنده‌های استروئیدی فعالیت‌های بسیار متنوع و در عین حال پیچیده‌ای دارند. علاوه بر این موتاسیون‌های نادر در hGR ممکن است سبب مقاومت نسبی به گلوکوکورتیکوئیدها شود. افراد تحت تأثیر ترشح ACTH را افزایش می‌دهند زیر فیدبک هیپوفیز کاهش یافته و ناهنجارهای آندوکرینی آن‌ها افزایش می‌یابد.

گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی الگو ایزوفرمی است که از ۸۰۰ اسید آمینه تشکیل شده است و می‌توان آن را به ۳ بخش عملکردی تقسیم کرد (شکل ۶-۲ را ببینید). محل اتصال گلوکوکورتیکوئید در انتهای کربوکسیل مولکول قرار گرفته است. بخش متصل‌شونده به DNA در ناحیه میانی پروتئین جا دارد و شامل ۹ جزء سیستئینی است. این ناحیه به شکل یک ساختار "۲ زبانه" تا می‌خورد و توسط یون‌های روی، متصل به سیستئین‌ها پایدار شده و دو تتراهورمون را تشکیل می‌دهد. این بخش از مولکول به GREها متصل می‌شود و عملکرد گلوکوکورتیکوئیدی را روی ژن‌های تنظیم‌کننده گلوکوکورتیکوئید کنترل می‌کنند. زبانه‌های متصل به روی، ساختار اصلی هستند که به وسیله آنها بخش متصل به DNA، توالی‌های ویژه اسید نوکلئیک را تشخیص می‌دهد. بخش انتهای آمینی در عمل جابجایی فعال نقش داشته و اختصاصی‌بودن آن را بالا می‌برد.

تداخل میان گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی و GREها یا سایر فاکتورهای نسخه‌برداری با چندین خانواده پروتئینی به نام تنظیم‌کننده‌های گیرنده استروئیدهای فعال یا مهار می‌شوند که این پروتئین‌ها خود به فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های همزمان تقسیم می‌شوند. این تنظیم‌کننده‌های همزمان به‌صورت پلی بین گیرنده‌ها و دیگر پروتئین‌های هسته عمل کرده و با القای فعالیت آنزیمی مانند هیستون استیلاز یا داستیلاز اثر می‌کنند که موجب تغییر در تطابق نوکلئوزوم‌ها و قابلیت نسخه‌برداری از ژن‌ها می‌شود.

۲۰-۱۰ درصد از ژن‌های بروز یافته در یک سلول بر اثر گلوکوکورتیکوئیدها تنظیم می‌شوند. تعداد و تمایل گیرنده‌ها برای هورمون، مکمل فاکتورهای نسخه‌برداری و تنظیم‌کننده‌های آن و وقایع بعد از نسخه‌بردای، اختصاصی‌بودن نسبی عملکرد این هورمون‌ها را در سلول‌های مختلف مشخص می‌سازد. اثرات گلوکوکورتیکوئیدها سرانجام منجر به سنتز پروتئین‌ها از mRNA نسخه‌برداری شده از ژن‌های هدف می‌گردد.

برخی از اثرات گلوکوکورتیکوئیدها اتصال آنها به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدها (MRs) را نشان می‌دهد. به علاوه MRها به آلدوسترون و کورتیزول با تمایلی شبیه به هم متصل می‌شوند. اثر مینرالوکورتیکوئیدی کورتیزول در برخی از بافت‌ها مهار می‌شود؛ علت آن بروز 11β- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نوع ۲، آنزیم پاسخگوی تبدیل کورتیزول به مشتق ۱۱ ـ کتو (کورتیزون) است که تمایل کمی برای گیرنده‌های آلدوسترونی دارد.

مشخص شده که GR با CLOCK/BM AL-1 که یک فاکتور رونویسی دایمر در تمام بافت‌ها بوده و ریتم شبانه‌روزی کورتیزول در هسته فوق کیاسمایی هیپوتالاموس را تولید می‌کند (شکل ۲-۳۹)، دچار برهمکنش می‌شوند. CLOCK، یک استیل ترانسفراز بوده که قسمت حلقه GR را استیله نموده و فعالیت رونویسی شونده آن را خنثی نموده و بنابراین سبب مقاومت بافت‌های هدف به گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود. همانطور که در شکل ۲-۳۹ در پانل پائین نشان داده شده است حساسیت بافت هدف گلوکوکورتیکوئید در ارتباط معکوس با غلظت کورتیزول خون می‌باشد که بیانگر افزایش حساسیت ارگانیسم‌ها به تجویز عصرگاهی گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود. GR همچنین با $NF\text{-}\kappa\beta$، تنظیم‌کننده تولید سایتوکاین‌ها و سایر مولکول‌های درگیر در التهاب، تداخل می‌کند.

اثرات فوری، نظیر سرکوب فیدبک اولیه ACTH هیپوفیزی در عرض چند دقیقه رخ می‌دهد و آن قدر سریع است که نمی‌توان آن را بر پایه نسخه‌برداری از ژن و سنتز پروتئین توضیح داد. این که چطور این پدیده‌ها صورت می‌گیرد ناشناخته است. در بین مکانیسم‌های پیشنهاد شده، اثرات مستقیم بر گیرنده‌های غشای سلولی برای هورمون یا اثرات غیر ژنومی گیرنده کلاسیک گلوکوکورتیکوئیدی متصل به هورمون نیز وجود

دارد. گیرنده‌های غشایی مفروض ممکن است کاملاً با گیرنده‌های درون سلولی شناخته شده متفاوت باشند. برای مثال مطالعات اخیر تأثیر و نقش گیرنده‌های غشایی جفت‌شونده با پروئین G را در پاسخ به نورون‌های گلوتامینرژیک در رت اثبات نمودند. به تازگی نشان داده شده که تمام گیرنده‌های استروئیدی (به‌جز MRs) دارای موتیف‌های پالمیتولاسیون بود که امکان اضافه شدن آنزیم به پالیمتات و افزایش موضعی شدن گیرنده‌ها در غشا پلاسمایی را فراهم می‌کند. چنین گیرنده‌هایی به منظور برهمکنش مستقیم با غشا و اثرگذاری بر پروتئین‌های سیتوپلاستمیک و غشاهای مجاور (بدون نیاز به ورود به هسته و القاء اثرات رونویسی) در دسته هستند.

B. اثرات فیزیولوژیک

گلوکوکورتیکوئیدها اثرات وسیع‌الطیفی دارند و علت آن است که عملکرد بیشتر سلول‌ها را در بدن تحت تأثیر قرار می‌دهند. متابولیک‌های اصلی ناشی از ترشح یا تجویز گلوکوکورتیکوئیدها موجب عمل مستقیم این هورمون‌ها درون سلول می‌شود. اگرچه برخی اثرات مهم نتیجه پاسخ‌های هومئوستاتیک با انسولین و گلوکاگون است. با وجود این که بسیاری از اثرات گلوکوکورتیکوئیدها وابسته به دوز است و هنگام تجویز مقادیر بالا برای اهداف درمانی، تشدید می‌شود، اثرات دیگری نیز دیده می‌شود که اثرات تحملی[1] نامیده می‌شود و در غیاب آنها بسیاری از عملکردهای عادی مختل می‌شوند. برای مثال، پاسخ عضله صاف عروقی یا برونشی به کاتکول آمین‌ها در غیاب کورتیزول کاهش یافته و با مقادیر فیزیولوژیک این گلوکوکورتیکوئیدها دوباره به حالت عادی برمی‌گردد. به طور مشابه پاسخ‌های تجزیه سلول‌های چربی به کاتکول‌آمین‌ها، ACTH و هورمون رشد، در غیاب گلوکوکورتیکوئیدها ضعیف می‌شود.

C. اثرات متابولیک

اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی وابسته به دوز است و همان اثرات، پاسخگوی برخی اثرات ناخواسته مرتبط با مصرف دوزهای درمانی آنها است. گلوکوکورتیکوئیدها برای گلوکونئوژنز و سنتز گلیکوژن در حالت ناشتا لازم بوده و موجب تحریک آنها می‌شوند. آنها فسفوانول پیروات کربوکسی‌کیناز، گلوکز -۶- فسفاتاز و گلیکوژن سنتاز را تحریک می‌کنند و موجب آزادسازی اسیدهای آمینه، طی کاتابولیسم عضله می‌گردند.

گلوکوکورتیکوئیدها، سطوح سرمی گلوکز را افزایش می‌دهند و بنابراین آزادسازی انسولین را تحریک و بازجذب گلوکز در سلول‌های عضلانی را مهار می‌کنند در حالی که لیپاز حساس به هورمون و در نتیجه لیپولیز را تحریک می‌نمایند. ترشح افزایش یافته انسولین، لیپوژنز را افزایش می‌دهد و به میزان کمتری لیپولیز را مهار می‌کند که نتیجه خالص آن این است که همراه با افزایش آزادسازی اسیدهای چرب و گلیسرول به داخل گردش خون، رسوب چربی هم افزایش می‌یابد.

نتایج خالص این اعمال، بیشترین بروز را در حالت ناشتا دارد یعنی وقتی تأمین گلوکز از گلوکونئوژنز، آزادسازی اسیدهای آمینه از کاتابولیسم عضلانی، مهار بازجذب محیطی گلوکز و تحریک لیپولیز رخ می‌دهد. همه این اثرات مربوط به نگهداری ذخیره کافی گلوکز برای مغز است.

D. اثرات کاتابولیک و آنتی‌آنابولیک

با وجود این که گلوکوکورتیکوئیدها، سنتز RNA و پروتئین را در کبد تحریک می‌کنند، در لنف، بافت‌های همبند، عضله، چربی محیطی و پوست اثرات کاتابولیک و آنتی آنابولیک دارند. مقادیر بالاتر از حد فیزیولوژیک گلوکوکورتیکوئیدها منجر به کاهش توده عضلانی، ضعف و نازک‌شدن پوست می‌شود. اثرات کاتابولیک و آنتی‌آنابولیک روی استخوان موجب پوکی استخوان در سندرم کوشینگ می‌گردد که مهم‌ترین محدودیت در استفاده طولانی مدت از گلوکوکورتیکوئیدها است. در کودکان، گلوکوکورتیکوئیدها باعث کاهش رشد می‌گردند، که از این اثر به‌طور جزئی، می‌توان با تجویز هورمون رشد با دوز بالا جلوگیری نمود. اما این نوع کاربرد هورمون رشد توصیه نمی‌شود.

E. اثرات ضدالتهابی و سرکوب‌کننده ایمنی

گلوکوکورتیکوئیدها به‌طور چشمگیری تظاهرات التهاب را کاهش می‌دهند؛ آنها با اثرات شدید بر غلظت، توزیع و عملکرد لکوسیت‌های محیطی و اثرات سرکوب‌کنندگی بر روی سیتوکین و کموکین‌های التهابی و سایر واسطه‌های دخیل در التهاب، این کار را انجام می‌دهند. التهاب، بدون توجه به علتش، با بیرون‌زدن و نشت لکوسیت‌ها از درون رگ‌ها به بافت‌های متأثر، تشخیص داده می‌شود. این وقایع، با یک تداخلات سری پیچیده بین مولکول‌های چسبنده به گلبول‌های سفید و مولکول‌های سطحی سلول‌های اندوتلیال صورت می‌گیرد و با گلوکوکورتیکوئیدها مهار می‌شود. پس از تجویز تک دوز گلوکوکورتیکوئید کوتاه اثر، غلظت نوتروفیل‌های گردش خون بالا می‌رود در حالی که لنفوسیت‌ها

1- Permissive

(سلول‌های T و B)، مونوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها کاهش می‌یابند. این تغییرات حداکثر ظرف ۶ ساعت صورت می‌گیرد و در مدت ۲۴ ساعت از بین می‌رود. افزایش نوتروفیل‌ها به علت افزایش تراوش از مغز استخوان به درون خون و همین طور مهاجرت از درون رگ‌های خونی می‌باشد که سرانجام به کاهش تعداد سلول‌ها در محل التهاب می‌انجامد. کاهش لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌های موجود در گردش خون، بیشتر به علت حرکت آنها از بستر عروق به داخل بافت لنفاوی است.

همچنین گلوکوکورتیکوئیدها، عملکرد ماکروفاژهای بافتی و سایر سلول‌های بروزدهنده آنتی‌ژن را مهار می‌کنند. توانایی این سلول‌ها در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها و میتوژن‌ها کاهش می‌یابد. این اثر به ویژه بر روی ماکروفاژها مشهود است و توانایی آنها در فاگوسیت‌کردن و کشتن میکروارگانیسم‌ها و تولید فاکتور آلفای نکروزکننده تومور ($TNF\text{-}\alpha$)، اینترلوکین -۱، متالوپروتئینازها و فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن را محدود می‌سازد. ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها هر دو به میزان کمتری، اینترلوکین -۱۲، و اینترفرون γ مهم‌ترین القاکننده‌های فعالیت سلول‌های TH_1 و ایمنی سلولی، را نیز تولید می‌کنند.

علاوه بر اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر عملکرد لکوسیت‌ها، از راه کاهش سنتز پروستاگلندین، لکوترین و فاکتور فعال‌کننده پلاکتی که نتیجه فعالیت فسفولیپاز A_2 است، پاسخ التهابی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند. در نهایت، گلوکوکورتیکوئیدها تولید سیکلواکسیژناز -۲ (COX-2) را در سلول‌های التهابی کاهش می‌دهند و بنابراین میزان دسترسی به این آنزیم را برای تولید پروستاگلندین‌ها کاهش می‌دهند (فصول ۱۸ و ۳۶ را ببینید).

گلوکوکورتیکوئیدها هنگامی که مستقیم بر روی پوست مالیده می‌شوند، موجب انقباض عروقی می‌گردند که احتمالاً با سرکوب دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها این کار انجام می‌شود. آنها نفوذپذیری مویرگ‌ها را نیز با کاهش مقادیر آزاد شده هیستامین از بازوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها کاهش می‌دهند.

اثرات ضد التهابی و سرکوب‌کننده ایمنی گلوکوکورتیکوئیدها تا حد زیادی به علت اعمالی است که در بالا ذکر شد. در انسان، فعالیت کمپلمان بدون تغییر می‌ماند، اما اثرات آن مهار می‌شود. تولید آنتی‌بادی با مقادیر بالای استروئیدها، کاهش می‌یابد؛ هر چند توسط مقادیر متوسط (مانند ۲۰mg/d پردنیزولون) بدون تغییر می‌ماند.

اثرات ضدالتهابی و سرکوب‌کننده ایمنی این عوامل از نظر درمانی بسیار مفید است، اما برخی اثرات جانبی جدی را نیز شامل می‌شوند. (مطالب بعدی را ببینید).

F. سایر اثرات

گلوکوکورتیکوئیدها، بر روی سیستم عصبی اثرات مهمی دارند. عدم کفایت آدرنال سبب کاهش مشهودی در ریتم آلفای الکتروانسفالوگرام می‌گردد که منجر به تضعیف آن می‌گردد. مقادیر افزایش یافته گلوکوکورتیکوئیدها اغلب اختلالات رفتاری در انسان‌ها به وجود می‌آورد: در آغاز با بی‌خوابی و سرخوشی و سپس افسردگی. دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند سبب افزایش فشار داخل جمجمه (تومور مغزی کاذب) گردند.

گلوکوکورتیکوئیدها به‌طور طولانی‌مدت برای سرکوب آزادسازی ACTH، هورمون رشد، هورمون محرک تیروئید و LH از هیپوفیز، تجویز می‌شوند.

مقادیر زیاد گلوکوکورتیکوئیدها موجب زخم معده می‌شوند که شاید به علت سرکوب پاسخ ایمنی موضعی علیه هلیکوباکتر پیلوری باشد. آنها موجب بازجذب مجدد چربی در بدن می‌شوند به گونه‌ای که چربی‌های احشا، صورت، گردن و ترقوه را افزایش می‌دهند. همچنین به نظر می‌رسد اثرات ویتامین D روی جذب کلسیم را آنتاگونیزه می‌کنند. گلوکوکورتیکوئیدها اثرات مهمی را نیز روی سیستم خون‌سازی اعمال می‌کنند. علاوه بر اثر روی لکوسیت‌ها، آنها موجب افزایش تعداد پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز می‌شوند.

نتیجه کمبود کورتیزول، اختلال فعالیت کلیوی (به ویژه فیلتراسیون گلومرولی)، افزایش ترشح وازوپرسین و کاهش توانایی دفع آب اضافی است.

گلوکوکورتیکوئیدها اثرات مهمی بر تکامل ریه‌های جنین دارند. به علاوه تغییرات ساختاری و عملکردی در ریه‌ها در ماه آخر بارداری که شامل تولید ماده فعال‌کننده سطحی ریه‌ها سورفاکتانت برای تنفس هوازی است، بر اثر گلوکوکورتیکوئیدها تحریک می‌شود.

کورتیکواستروئیدهای صناعی

گلوکوکورتیکوئیدها، داروهای مهمی در درمان بسیاری اختلالات التهابی، ایمونولوژیکی، هماتولوژیکی و غیره هستند. این امر موجب ساخت بسیاری از استروئیدهای صناعی با فعالیت ضدالتهابی و سرکوب‌کننده ایمنی شده است.

جدول ۱-۳۹ برخی کورتیکواستروئیدهای طبیعی و صناعی به کار رفته در مصارف عمومی

عامل	فعالیت[1]			دوز خوراکی	شکل‌های در دسترس
	ضد التهابی	موضعی	احتباس نمک	معادل (mg)	
گلوکوکورتیکوئیدهای کوتاه تا متوسط‌الاثر					
هیدروکورتیزون (کورتیزول)	۱	۱	۱	۲۰	خوراکی، قابل تزریق، موضعی
کورتیزون	۰/۸	۰	۰/۸	۲۵	خوراکی
پردنیزون	۴	۰	۰/۳	۵	خوراکی
پردنیزولون	۵	۴	۰/۳	۵	خوراکی، قابل تزریق
متیل‌پردنیزولون	۵	۵	۰/۲۵	۴	خوراکی، قابل تزریق
میپردنیزون[2]	۵		۰	۴	خوراکی، قابل تزریق
گلوکوکورتیکوئیدهای با اثر بینابینی					
تریامسینولون	۵	۵[3]	۰	۴	خوراکی، قابل تزریق، موضعی
پارامتازون[2]	۱۰		۰	۲	خوراکی، قابل تزریق
فلوپردنیزولون[2]	۱۵	۷	۰	۱/۵	خوراکی
گلوکوکورتیکوئیدهای طولانی‌اثر					
بتامتازون	۴۰-۲۵	۱۰	۰	۰/۶	خوراکی، قابل تزریق، موضعی
دگزامتازون	۳۰	۱۰	۰	۰/۷۵	خوراکی، قابل تزریق، موضعی
مینرالوکورتیکوئیدها					
فلودروکورتیزون	۱۰	۰	۲۵۰	۲	خوراکی
دزوکسی کورتیکوسترون استات[2]	۰	۰	۲۰		قابل تزریق، قرص

۱. قدرت وابسته به هیدروکورتیزون

۲. خارج از آمریکا

۳. استوناید تریامسینولون: تا ۱۰۰

فارماکوکینتیک

استروئیدهای دارویی، معمولاً از کولیک اسید به دست آمده از شتر یا ساپوژنین استروئیدی[1] که در گیاهان یافت می‌شود سنتز می‌گردد. با تغییرات بیشتر روی این استروئیدها، گروه بزرگی از استروئیدها، با ویژگی‌های ویژه فارماکولوژیکی و درمانی به بازار عرضه شده است (جدول ۱-۳۹؛ شکل ۳-۳۹).

متابولیسم طبیعی استروئیدهای آدرنال در بالا توضیح داده شد. کورتیکواستروئیدهای صناعی (جدول ۱-۳۹) در بیشتر موارد به‌طور سریع و کامل از راه خوراکی جذب می‌شوند. هر چند انتقال و متابولیزه‌شدن آنها، شبیه به استروئیدهای درون‌زاد است، اما تفاوت‌هایی نیز وجود دارد.

تغییرات انجام شده بر مولکول گلوکوکورتیکوئید، تمایل آنها به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی و مینرالوکورتیکوئیدی، تمایل به اتصال با پروتئین، پایداری زنجیره جانبی، سرعت مصرف و محصولات متابولیکی، را تحت تأثیر قرار می‌دهند. قراردادن هالوژن در موقعیت ۹، غیر اشباع ساختن باند Δ1-2 در حلقه A و متیله‌کردن موقعیت ۲ یا ۱۶، نیمه عمر را بیش از ۵۰٪ افزایش می‌دهد. ترکیبات Δ1 به شکل آزاد دفع می‌شوند. در برخی موارد پیش دارو تجویز می‌شود؛ برای نمونه، پردنیزون در بدن فوری به محصول فعال پردنیزولون تبدیل می‌شود.

فارماکودینامیک

اعمال استروئیدهای صناعی شبیه کورتیزول می‌باشد (مطالب بالا را ببینید). آنها به پروتئین‌های ویژه گیرنده درون سلولی متصل می‌شوند و همان اثرات را تولید می‌کنند اما تفاوت در نسبت قدرت گلوکوکورتیکوئیدی به مینرالوکورتیکوئیدی است (جدول ۱-۳۹).

1- Steroid sapogenins

فارماکولوژی بالینی

A. تشخیص و درمان عملکرد اختلال آدرنال

۱. نارسایی آدرنوکورتیکال

الف) مزمن (بیماری آدیسون) ــ نارسایی مزمن آدرنوکورتیکال با ضعف، بی‌حالی، کاهش وزن، کاهش فشارخون، افزایش رنگدانه‌های پوست و عدم توانایی در نگهداری سطح گلوکز خون هنگام ناشتابودن، مشخص می‌گردد. در چنین افرادی، کوچک‌ترین آسیب، تروما یا عفونت، موجب بروز نارسایی حاد آدرنال همراه با شوک و حتی مرگ می‌گردد.

در نارسایی اولیه آدرنال، باید حدود ۳۰mg-۲۰ هیدرکورتیزون در روز داده شود که هنگام استرس مقدار آن افزایش می‌یابد. با وجود این که هیدرکورتیزون دارای برخی فعالیت‌های مینرالوکورتیکوئیدی نیز هست، اما علاوه بر آن باید مقدار مناسبی از یک هورمون نگهدارنده نمک نظیر فلودروکورتیزون هم استفاده شود. در این بیماران نباید گلوکوکورتیکوئیدهای طویل‌الاثر فاقد اثر نگهدارنده نمک را استفاده نمود.

ب) حاد ــ هنگامی که به نارسایی حاد آدرنوکورتیکال مشکوک می‌شویم، درمان باید فوری انجام شود. درمان شامل مقادیر بالای هیدروکورتیزون تزریقی به علاوه تصحیح اختلالات مایع و الکترولیت و درمان فاکتورهای مستعدکننده می‌باشد.

هیدرکورتیزون به صورت نمک سوکسینات یا فسفات سدیم در دوزهای ۱۰۰mg به‌طور داخل وریدی هر ۸ ساعت داده می‌شود تا شرایط بیمار پایدار شود. سپس دوز به آرامی کاهش می‌یابد تا ظرف ۵ روز به دوز نگهدارنده برسد.

تجویز هورمون نگهدارنده نمک هنگامی که دوز هیدروکورتیزون به ۵۰mg/d تقلیل می‌یابد، پیشنهاد می‌شود.

۲. کم‌کاری و پرکاری آدرنوکورتیکال

الف) هیپرپلازی مادرزادی آدرنال ــ این گروه از اختلالات با نقایص ویژه در سنتز کورتیزول مشخص می‌شوند. در بارداری‌هایی که خطر هیپرپلازی مادرزادی آدرنال زیاد باشد، می‌توان با تجویز دگزامتازون برای مادر، از بروز ناهنجاری‌های جنسی در جنین جلوگیری کرد.

اصلی‌ترین و رایج‌ترین عارضه جانبی کاهش یا فقدان فعالیت P450c21 (21-α- هیدروکسیلاز) می‌باشد.* چنانچه در شکل ۱-۳۹ دیده می‌شود، این امر موجب کاهش سنتز کورتیزول و افزایش جبرانی در آزادسازی ACTH می‌گردد. این غده بزرگ شده و به‌طور غیرعادی مقادیر زیادی از پیش‌سازهایی نظیر ۱۷- هیدروکسی پروژسترون را تولید می‌کند که می‌توانند در مسیر آندروژن قرار گرفته و منجر به ویریلیزاسیون یا پرمویی[1] شوند. متابولیسم این ترکیبات در کبد به تولید پرگنان‌تریول[2] می‌انجامد که در این اختلال مقادیر زیادی از آن، از ادرار دفع می‌شود و می‌توان از آنها برای تشخیص و کنترل اثربخشی گلوکوکورتیکوئیدهای جانشین از آن استفاده نمود، هرچند که قابل اعتمادترین روش تشخیص این اختلال افزایش پاسخ ۱۷- هیدروکسی پروژسترون پلاسما به تحریک ACTH است.

اگر نقص در ۱۱- هیدروکسیلاسیون باشد، مقادیر زیادی داکسی‌کورتیکواسترون تولید می‌شود؛ چون این استروئید فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی دارد، افزایش در فشار خون با یا بدون آلکالوز هیپوکالمیک اتفاق می‌افتد. وقتی ۱۷- هیدروکسیلاسیون از آدرنال و گنادها ناقص باشد، هیپوگنادیسم نیز ایجاد می‌شود. اگرچه مقادیر افزایش یافته ۱۱- داکسی‌کورتیکواسترون[3] و علایم و نشانه‌های مرتبط با افزایش مینرالوکورتیکوئید (مثل افزایش فشارخون و هیپوکالمی) نیز مشاهده می‌گردد.

در ابتدا وقتی نوزادی، با هیپرپلازی مادرزادی آدرنال مشاهده می‌شود، ممکن است در بحران حاد آدرنال باشد که باید طبق موارد بالا درمان شده و از محلول‌های الکترولیتی مناسب و فرآورده‌های تزریق داخل وریدی هیدروکورتیزون در دوزهای توصیه شده در استرس استفاده شود. به محض پایدارشدن شرایط بیمار، هیدروکورتیزون خوراکی، ۱۸mg/m²/d-۱۲ در دو دوز جداگانه نابرابر (دوسوم در صبح، یک‌سوم در عصر) شروع می‌شود. برای رشد طبیعی و بلوغ استخوان‌ها و جلوگیری از افزایش آندروژن، دوز باید تصحیح شود. درمان یک روز در میان با پردنیزون نیز برای دستیابی به سرکوب بیشتر ACTH بدون افزایش مهار رشد، استفاده می‌شود. باید ۰/۲mg/d-۰/۰۵ فلودروکورتیزون[4] همراه با نمک برای نگهداری فشارخون، فعالیت رنین پلاسما و الکترولیت‌ها در حالت عادی، از راه خوراکی تجویز شود.

ب) سندرم کوشینگ[5] ــ سندرم کوشینگ بیشتر نتیجه هیپرپلازی دوطرفه آدرنال است که به‌طور ثانویه در اثر یک آدنوم ترشح‌کننده ACTH در هیپوفیز (بیماری کوشینگ) و به‌طور نادر به علت تومورها و هیپرپلازی‌های گره‌ای غده آدرنال

* نام‌هایی برای آنزیم‌های صناعی غده فوق‌کلیه شامل موارد زیر: P450c11 (۱۱- هیدروکسیلاز)، P450c17 (۱۷- هیدروکسیلاز)، P450c21 (۲۱- هیدروکسیلاز)

1- Virilization
2- Pregnanetriol
3- 11-deoxycorticosterone
4- Fludrocortisone
5- Cushing's syndrome

یا تولید نابجای ACTH از سایر تومورها ایجاد می‌شود. تظاهرات آن مربوط به وجود طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدهای اضافی می‌باشد. وقتی ترشح زیاد گلوکوکورتیکوئیدها طولانی شود، صورت گرد پرخون و چاقی تنه ایجاد می‌شود. تظاهرات از دست‌دادن پروتئین نیز شامل تحلیل عضلانی، لاغری، خطوط ارغوانی رنگ بر روی پوست، کبودی‌پذیرشدن پوست، تأخیر در ترمیم زخم و پوکی استخوان است. سایر اختلالات مهم عبارتند از: اختلالات ذهنی، افزایش فشارخون و دیابت. این مشکل با جراحی و برداشتن تومور تولیدکننده ACTH یا کورتیزول، پرتوتابی به غده هیپوفیز یا برداشتن یک یا هر دو غده آدرنال درمان می‌شود. این بیماران باید مقادیر بالایی از کورتیزول را هنگام جراحی یا پس از آن دریافت کنند. در روز جراحی باید ۳۰۰mg محلول هیدروکورتیزون به صورت انفوزیون وریدی تجویز شود. این دوز باید به آرامی تا رسیدن به مقادیر طبیعی کاهش یابد، چراکه کاهش سریع دوز ممکن است نشانه‌های محرومیت از دارو راکه شامل تب و درد مفاصل است ایجاد نماید. اگر غده آدرنال برداشته شود، درمان نگهدارنده به مدت طولانی به‌کار می‌رود (همانگونه که در مورد نارسایی آدرنال توضیح داده شد).

ج) مقاومت اولیه جنرالیزه نسبت به گلوکوکورتیکوئیدها (سندرم چروس) ــ این وضعیت نادر که به صورت انفرادی و یا خانوادگی رخ می‌دهد معمولاً ناشی از جهش‌های غیرفعال کننده در ژن‌های گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها است. در تلاش به‌منظور جبران این نقص، محور هیپوتالاموس هیپوفیز ـ آدرنال دچار بیش فعالی شده و تولید ACTH افزایش می‌یابد که سبب بالا رفتن سطح کورتیزول‌های گردش خون و پیش‌سازهای آن نظیر کورتیکوسترون و ۱۱- دئوکسی کورتیکوسترون با فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی و آندروژنی، می‌شوند. این پدیده سبب افزایش فشار خون با یا بدون آلکالوز هیپوکالمیک و هیپرآندروژنیسم که با بلوغ زودرس و ویریلیزاسیون در کودکان، آکنه، هیرسوتیسم، الگوی ریشه مردانه و بی‌نظمی در قاعدگی (اغلب اولیگوآمنوره و باروری کم) همراه می‌باشد. درمان این سندرم استفاده از دوزهای بسیار زیاد گلوکوکورتیکوئیدی نظیر دگزامتازون (که فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی ندارد) است. این مقادیر برای طبیعی کردن تولید کورتیزول، پیش‌سازهای کورتیزول و آندروژن‌های آدرنال تیتر می‌شود.

د) آلدوسترونیسم[1] ــ آلدوسترونیسم اولیه، بیشتر به علت تولید اضافی آلدوسترون در آدنوم آدرنال است. اگرچه، این مشکل می‌تواند ناشی از ترشح غیرعادی توسط غدد ایجاد شده در هیپرپلازی‌ها یا یک تومور بدخیم باشد. یافته‌های بالینی افزایش فشارخون، ضعف و تتانی، مربوط به کاهش مداوم پتاسیم از راه ادرار است که منجر به هیپوکالمی، آلکالوز و بالارفتن غلظت سرمی سدیم می‌شود. این سندرم می‌تواند در اختلالات بیوسنتز استروئیدهای آدرنال نیز که با ترشح اضافی داکسی‌کورتیکواسترون، کورتیکواسترون یا ۱۸- هیدروکسی کورتیکواسترون (که همگی دارای فعالیت ذاتی مینرالوکورتیکوئیدی هستند) همراه است، نیز تولید شود.

در مقابل، بیماران مبتلا به آلدوسترونیسم ثانویه قرار دارند که مقادیر پایینی از فعالیت رنین پلاسما و آنژیوتنسین II در آنها پایین (سرکوب‌شده) است. در صورت درمان با فلودروکورتیزون (۰/۲mg دو بار در روز به‌طور خوراکی به مدت ۳ روز) یا داکسی کورتیکواسترون استات (۲۰mg/d از راه عضلانی به مدت ۳ روز، اما در ایالات متحده در دسترس نیست)، بیماران قادر به نگهداری سدیم نیستند و ترشح آلدوسترون نیز به‌طور مشهود کاهش نمی‌یابد. اگر از اندازه‌گیری پتاسیم سرم در تشخیص بیماران استفاده شود در موارد اختلال خفیف ممکن است تشخیص بیماری میسر نباشد. روش مناسب‌تر ردیابی بیماران، توجه به افزایش نسبت آلدوسترون به رنین است. این بیماران معمولاً وقتی تحت درمان با اسپیرونولاکتون (داروی مسدودکننده گیرنده آلدسترون) قرار گیرند، بهبود می‌یابند و پاسخ آنها به این دارو ارزش تشخیصی و درمانی دارد.

۳. استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها به منظور اهداف تشخیصی ــ گاه لازم است برای تشخیص منشأ یک هورمون ویژه یا تأیید این که آیا تولید آن هورمون تحت تأثیر ترشح ACTH است یا خیر، تولید ACTH را سرکوب نمود. در این شرایط، لازم است از ترکیبات بسیار قوی همچون دگزامتازون استفاده کرد چرا که استفاده از مقادیر اندک از دارو، احتمال اشتباه در تفسیر نتایج آزمایشگاهی اندازه‌گیری هورمون را در خون یا ادرار به حداقل می‌رساند. به عنوان مثال اگر با ۵۰mg کورتیزول، سرکوب کاملی ایجاد شود، میزان ۱۷- هیدروکسی کورتیکواسترون ادراری، طی ۲۴ ساعت ۱۸mg–۱۵ است که یک‌سوم دوز داده شده به صورت ۱۷- هیدروکسی کورتیکواسترون در ادرار ظاهر می‌شود. اگر دوز معادل ۱/۵mg دگزامتازون به کار رود، دفع ادراری آن فقط ۰/۵mg/d طی ۲۴ ساعت بوده و سطح خونی آن نیز پایین است.

آزمون سرکوب دگزامتازن، برای تشخیص سندرم

1- Aldosteronism

کوشینگ و نیز برای تشخیص افتراقی حالات روانی افسردگی به کار می‌رود. به عنوان یک آزمون غربالگری، دگزامتازون، ۱mg به‌طور خوراکی در ساعت ۱۱ شب داده است و در صبح فردا یک نمونه پلاسمایی گرفته می‌شود. در افراد سالم، غلظت صبحگاهی کورتیزول معمولاً کمتر از ۳mcg/dL می‌باشد، در حالی که در سندرم کوشینگ معمولاً این میزان بیش از ۵mcg/dL است. این نتایج در بیماران مبتلا به افسردگی، عصبانیت و بیماری‌های همزمان و سایر شرایط استرس‌زای دیگر یا وقتی بیمار داروهای افزایش‌دهنده کاتابولیسم دگزامتازون در کبد را دریافت می‌کند مورد اعتماد نیست. برای افتراق بین هیپرکورتیزولیسم ناشی از اضطراب افسردگی و مصرف الکل (سندرم کوشینگ کاذب) و سندرم کوشینگ حقیقی، آزمایشی ترکیبی انجام می‌گیرد که شامل دگزامتازون (۰/۵mg به‌طور خوراکی هر ۶ ساعت به مدت ۲ روز) و سپس آزمایش استاندارد هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) است؛ ۱mg/kg از راه انفوزیون وریدی به مدت ۲ ساعت بعد از آخرین دوز دگزامتازون‌ها داده می‌شود.

در بیمارانی که در آنها سندرم کوشینگ تشخیص داده شده و با افزایش کورتیزول آزاد در ادرار تأیید شده، سرکوب با مقادیر بالای دگزامتازون به افتراق بین سندرم کوشینگ از تومورهای قشر آدرنال تولیدکننده استروئید یا سندرم ACTH نابجا کمک می‌کند. دگزامتازون در دوز ۰/۵mg به‌طور خوراکی هر ۶ ساعت به مدت ۲ روز داده می‌شود و سپس با ۲mg به صورت خوراکی هر ۶ ساعت برای ۲ روز مصرف می‌شود. و سپس ادرار از نظر کورتیزول و متابولیت‌هاش مورد ارزیابی قرار می‌گیرد (آزمون Liddle)؛ یا این که دگزامتازون به صورت دوز منفرد ۸mg در ۱۱ شب داده می‌شود و در ساعت ۸ صبح روز بعد کورتیزول پلاسما اندازه‌گیری می‌شود. در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ، اثرات سرکوب‌کنندگی دگزامتازون باعث کاهش ۵۰٪ در سطح هورمون می‌شود. در بیمارانی که سرکوب در آنها رخ نمی‌دهند، سطح ACTH در حضور تومور آدرنال تولیدکننده کورتیزول پایین می‌ماند و در بیمارانی که تومور نابجای تولیدکننده ACTH دارند افزایش می‌یابد.

B. کورتیکواستروئیدها و تحریک بلوغ ریوی در جنین

بلوغ ریوی در جنین با ترشح کورتیزول جنینی تنظیم می‌شود. درمان مادر با دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئید، شیوع سندرم زجر تنفسی در نوزادان نارس را کاهش می‌دهد. هنگامی که زایمان قبل از ۳۴ هفتگی پیش‌بینی می‌شود، ۱۲mg بتامتازون از طریق داخل عضلانی و متعاقب آن یک دوز اضافی ۱۲mg طی ۲۴-۱۸ ساعت بعد تجویز می‌گردد. بتامتازون داروی انتخابی است چون اتصال به پروتئین آن در مادر و متابولیسم جفتی این کورتیکواستروئید کمتر از کورتیزول بوده و امکان بیشتری برای عبور از جفت و رسیدن به جنین دارد. مطالعات در بیش از ۱۰ هزار نوزادی که در هفته‌های ۲۳ تا ۲۵ تولد به دنیا آمده‌اند نشان داده است که مواجهه با کورتیکوستروئیدها خارجی پیش از تولد مرگ‌ومیر را کاهش داده و نقص در پیشرفت نورونی را کاهش می‌دهد.

C. کورتیکواستروئیدها و اختلالات غیر آدرنال

آنالوگ‌های صناعی کورتیزول در درمان انواع بیماری‌های غیر مرتبط با اختلالات عملکرد آدرنال مفیدند (جدول ۲-۳۹). فایده کورتیکواستروئیدها در این اختلالات توانایی آنها در سرکوب پاسخ‌های التهابی و ایمنی و تغییر عملکرد لکوسیت‌ها است (همان‌طور که در بالا و فصل ۵۵ داده شده است). در اختلالاتی که در آنها پاسخ میزبان، سبب بروز تظاهرات اصلی بیماری می‌گردد، این عوامل مفید واقع می‌شوند. به عبارت دیگر، پاسخ التهابی یا ایمنی در کنترل فرآیند پاتولوژیک مهم است. درمان با کورتیکواستروئیدها ممکن است خطرناک باشد، اما اگر همراه با درمان‌های اختصاصی دیگر انجام شود، برای جلوگیری از آسیب جبران‌ناپذیر پاسخ‌های التهابی، توجیه‌کننده است.

از آنجایی که کورتیکواستروئیدها معمولاً دارای خواص درمانی نیستند، ممکن است در حالی که تظاهرات بالینی سرکوب شده‌اند، فرآیندهای پاتولوژیک پیشرفت کند. بنابراین درمان مزمن با این داروها باید تحت نظارت گسترده بوده و تنها وقتی انجام شود که شدت بیماری به قدری باشد که استفاده از آن را توجیه نماید یا سایر اقدامات کم خطر مؤثر نباشند.

به‌طور کلی حداکثر تلاش باید صورت گیرد تا فرآیند بیماری با استفاده از گلوکوکورتیکوئیدی با اثر کوتاه تا متوسط مثل پردنیزون و پردنیزولون (جدول ۱-۳۹) تحت کنترل در آید و تا حد ممکن دوز به میزان حداقل استفاده شود. در صورت امکان بهتر است درمان یک روز در میان انجام شود (مطالب بعد را ببینید). هنگامی که درمان طولانی مدت پیشنهاد می‌شود، انجام رادیوگرافی قفسه سینه و آزمایش توبرکولین مفید است چراکه درمان با گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند سل خاموش را دوباره فعال سازد. در صورت وجود دیابت، زخم معده، پوکی استخوان و اختلالات روانی مصرف این داروها باید با احتیاط صورت گیرد و عملکرد قلبی عروقی نیز باید ارزیابی گردد.

درمان رد پیوند یکی از مهم‌ترین کاربردهای

جدول ۲-۳۹ برخی از کاربردهای درمانی گلوکوکورتیکوئیدها در اختلالات غیر آدرنالی

اختلال	مثال‌ها
واکنش‌های حساسیتی	ادم آنژیونوروتیک، آسم، زنبورگزیدگی، درماتیت تماسی، واکنش‌های دارویی، رینیت آلرژیک، بیماری سرم، کهیر
اختلالات کلاژن ـ واسکولر	آرتریت سلول ژآنت، لوپوس اریتماتوز، سندرم‌های مخلوط بافت همبند، پلی‌میالژیا روماتیکا، پلی‌میوزیت، آرتریت روماتوئید، آرتریت تمپورال
بیماری‌های چشم	یووئیت حاد، کونژنکتیویت آلرژیک، کوروئیدیت، نوریت اپتیک
بیماری‌های گوارشی	بیماری التهابی روده، اسپروی غیرگرمسیری، نکروز کبدی تحت حاد
اختلالات خونی	آنمی همولیتیک اکتسابی، پورپورای آلرژیک حاد، لوسمی، آنمی همولیتیک اتوایمیون، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک، میلوم مولتیپل
التهاب سیستمیک	سندرم زجر تنفسی حاد (درمان مداوم با دوزاژ متوسط باعث تسریع بهبودی و کاهش مرگ‌ومیر می‌شود)
عفونت‌ها	سندرم زجر تنفسی حاد، سپسیس
شرایط التهابی استخوان‌ها و مفاصل	آرتریت، بورسیت، تنوسینوویت
تهوع و استفراغ	مقادیر زیادی از دگزامتازون اثرات تهوع‌زایی داروهای کموتراپی و بیهوش‌کننده‌های عمومی را کاهش می‌دهد.
اختلالات نورولوژیک	ادم مغزی (دوزهای زیاد دگزامتازون متعاقب جراحی مغز به بیمار داده می‌شود تا ادم مغزی را در زمان پس از جراحی به حداقل برساند)، اسکلروز مولتیپل
پیوند اعضاء	پیشگیری ودرمان رد پیوند (سرکوب ایمنی)
بیماری‌های ریوی	پنومونی آسپیراسیون، آسم برونشی، پیشگیری از سندرم زجر تنفسی شیرخوار، سارکوئیدوز
بیماری‌های کلیوی	سندرم نفروتیک
بیماری‌های پوست	درماتیت آتوپیک، درماتوزها، لیکن‌سیمپلکس مزمن (نورودرماتیت لوکالیزه)، مایکوزیس فونگوئید، پمفیگوس، درماتیت سبورئیک، گزروزیس
بیماری‌های تیروئید	اگزوفتالمی بدخیم، تیروئیدیت تحت حاد
متفرقه	هیپرکلسمی، بیماری کوهستان

گلوکوکورتیکوئیدهاست. اثربخشی این عوامل برپایه توانایی آنها در کاهش بروز آنتی‌ژن از بافت پیوندی، تأخیر در رگ‌سازی مجدد و مقابله با حساسیت لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و تولید سلول‌های اولیه تشکیل‌دهنده آنتی‌بادی است.

سمیت

فواید گلوکوکورتیکوئیدها بسیار قابل توجه است. برای استفاده از این داروها برای هر بیمار باید با دقت بر عوارض جانبی‌اش روی هر قسمت از بدن را در نظر داشت. مهم‌ترین عوارض ناخواسته گلوکوکورتیکوئیدها، ناشی از عملکرد هورمونی آنهاست، که منجر به نمای بالینی سندرم کوشینگ دارویی (یاتروژنیک) می‌گردد (مطالب بعدی را ببینید).

وقتی گلوکوکورتیکوئیدها در دوره‌های کوتاه مدت (کمتر از ۲ هفته) استفاده می‌شوند، معمولاً عوارض جانبی مهمی حتی در دوزهای نسبتاً بالا دیده نمی‌شود. اگرچه به ندرت ضعف، تغییرات رفتاری (بیشتر هیپومانیا) و زخم‌های حاد معده حتی چند روز پس از درمان مشاهده شده است. پانکراتیت حاد عارضه جانبی حاد نادر اما جدی، در دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد.

A. اثرات متابولیک

بیشتر بیمارانی که دوزهای روزانه ۱۰۰mg یا بیشتر از هیدروکورتیزون (یا مقادیر معادل آن از استروئیدهای صناعی) را بیش از ۲ هفته دریافت می‌کنند دچار تغییراتی به نام سندرم کوشینگ دارویی می‌شوند. سرعت پیشرفت آن به میزان دوزاژ و زمینه ژنتیکی بیمار بستگی دارد. صورت دچار گردی، پف‌آلودگی، رسوب چربی و پرخونی می‌شود (صورت شبیه ماه). همچنین چربی تمایل پیدا می‌کند از اندام‌ها به سمت تنه، پشت گردن و

حفره فوق ترقوه‌ای منتقل شود. افزایش رشد موهای ظریف بر روی صورت، ران و تنه دیده می‌شود. آکنه منقوط ناشی از استروئید، ضعف، بی‌خوابی و افزایش اشتها نیز گزارش شده است. در درمان اختلالات خطرناک و ناتوان‌کننده، این تغییرات نمی‌تواند از ادامه درمان جلوگیری کند. هر چند تغییرات متابولیک زمینه‌ای به همراه این عوارض می‌تواند به شدت بروز کند. تجزیه مداوم پروتئین و تبدیل اسید آمینه به محصولات گلوکزی، احتیاج انسولین را افزایش می‌دهد و موجب افزایش وزن با رسوب چربی در احشاء، میوپاتی، تحلیل عضلانی، نازک‌شدن پوست، همراه با تشکیل خطوط و کبودی پوست؛ هیپرگلیسمی و حتی پوکی استخوان، دیابت و نکروز غیرعفونی لگن می‌گردد. ترمیم زخم نیز تحت این شرایط مختل می‌شود. در صورت بروز هپاتیت، این بیماری با رژیم غذایی و انسولین معالجه می‌شود. این بیماران اغلب به انسولین مقاوم هستند، اما به ندرت کتواسیدوز اتفاق می‌افتد. بیشتر بیماران درمان شده با کورتیکواستروئیدها باید رژیم غذایی غنی از پروتئین و پتاسیم داشته باشند.

B. سایر مشکلات

سایر عوارض جانبی مهم گلوکوکورتیکوئیدها شامل زخم‌های معده و عواقب آن است. یافته‌های بالینی به ویژه مربوط به عفونت‌های باکتریایی و قارچی است که بر اثر کورتیکواستروئیدها مخفی شده است. هنگامی که بیماران دوزهای بالا مصرف می‌کنند، باید از نظر جلوگیری از حوادث مهم به دقت هوشیار باشند. میوپاتی شدید در بیمارانی که تحت درمان گلوکوکورتیکوئیدهای طولانی اثر هستند، رایج‌تر است. با تجویز این ترکیبات، تهوع، گیجی و کاهش وزن در برخی بیماران دیده شده است. این مشکلات با تغییر دارو، کاهش دوز و افزایش جذب پتاسیم و پروتئین درمان می‌گردد.

هیپومانیا یا سایکوز حاد به ویژه در بیماران تحت درمان با دوزهای بسیار بالای کورتیکواستروئیدها، ممکن است رخ دهد. در درمان طولانی مدت با استروئیدهای متوسط و طولانی اثر، افسردگی و کاتاراکت خلفی زیر کپسولی گزارش شده است. پی‌گیری روانی و معاینه دوره‌ای چشم با لامپ اسلیت در این بیماران توصیه می‌شود. افزایش فشار داخلی کره چشم شایع بوده و ممکن است موجب گلوکوم شود. در دوزهای ۴۵mg/m²/d یا بیشتر هیدروکورتیزون یا مشابه آن، کندی رشد در کودکان رخ می‌دهد. گلوکوکورتیکوئیدهای کوتاه، متوسط و طولانی اثر، قدرت زیادی در توقف رشد نسبت به استروئیدهای طبیعی در دوزهای معادل دارند.

استروئیدهایی مثل کورتیزون و هیدروکورتیزون که از اثرات مینرالوکورتیکوئیدی نیز علاوه بر اثرات گلوکوکورتیکوئیدی برخوردار هستند، در صورت تجویز بیش از مقادیر فیزیولوژیک سبب نگهداری سدیم و مایعات و کاهش پتاسیم می‌گردند. در بیماران با عملکرد طبیعی قلبی عروقی و کلیه، آلکالوز هیپوکالمیک و هیپوکلرمیک و در نتیجه افزایش فشارخون ایجاد می‌گردد. ادم نیز در بیماران مبتلا به هیپوپروتئینمی، بیماری‌های کلیوی یا کبدی، رخ می‌دهد. در بیماران قلبی، حتی نگهداری میزان کمی سدیم منجر به نارسایی قلب می‌گردد. این اثرات با استفاده از استروئیدهای صناعی فاقد قدرت احتباس نمک، محدودیت سدیم غذایی و مصرف مقادیر مناسب پتاسیم به حداقل می‌رسد.

C. سرکوب آدرنال

تجویز کورتیکواستروئیدها به مدت بیش از ۲ هفته، ممکن است باعث سرکوب آدرنال شود. اگر درمان بیش از چند هفته و به ماه‌ها برسد، بیمار باید درمان کمکی مناسبی را در مواقع استرس‌های خفیف (دو برابرکردن دوز به مدت ۴۸-۲۴ ساعت) یا استرس‌های شدید (تا ده برابر دوز به مدت ۷۲-۴۸ ساعت) مثل آسیب‌های تصادف و جراحی‌های مهم دریافت کند. اگر بخواهیم دوز کورتیکواستروئید را کاهش دهیم، باید این کار به آهستگی انجام شود. اگر بخواهیم درمان را متوقف کنیم، فرآیند کاهش باید به قدر کافی آرام باشد تا دوز به مقادیر کافی برای جایگزین‌شدن برسد. برای بازگشت عملکرد طبیعی محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ آدرنال، ممکن است به ۲ تا ۱۲ ماه زمان نیاز باشد و سطح کورتیزول ممکن است تا ۹-۶ ماه به حد طبیعی باز نگردد. سرکوب ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها مشکل هیپوفیزی نیست و درمان با دوز ACTH، زمان مورد نیاز برای برگشت به عملکرد طبیعی را کاهش نمی‌دهد.

کاهش بسیار سریع دوزاژ دارو در بیمارانی که برای اختلالات مهم گلوکوکورتیکوئید مصرف می‌کنند، ممکن است سبب بروز مجدد علایم این اختلالات و افزایش شدت آنها شود. اگرچه علایم بیماران بدون اختلال زمینه‌ای (مثل بیمارانی که جراحی موفقیت‌آمیز در بیماری کوشینگ دارند) نیز با کاهش سریع در مقدار کورتیکواستروئیدها، زیاد می‌شود. این علایم شامل بی‌اشتهایی، تهوع یا استفراغ، کاهش وزن، خواب‌آلودگی، سردرد، تب، درد مفاصل و عضلات و افت وضعیتی فشارخون است. هرچند ممکن است این علایم منعکس‌کننده کمبود واقعی گلوکوکورتیکوئیدها باشد این علایم ممکن است در حضور مقادیر

طبیعی و حتی افزایش یافته کورتیزول پلاسما اتفاق بیفتد که حدس زده می‌شود وابسته به گلوکوکورتیکوئیدها باشد.

موارد منع مصرف و احتیاطات

A. احتیاطات خاص

بیمارانی که گلوکوکورتیکوئیدها را دریافت می‌کنند باید به دقت از نظر پیشرفت هیپرگلیسمی، گلیکوزوری، احتباس سدیم همراه با ادم و افزایش فشارخون، هیپوکالمی، زخم معده، پوکی استخوان و عفونت‌های مخفی مورد ارزیابی قرار گیرند.

دوز باید تا جایی‌که امکان دارد پایین نگهداشته شود و باید درمان متناوب (مثل یک روز در میان) را تا زمان ایجاد نتایج رضایتبخش به کار برد. حتی بیمارانی که تحت درمان با دوزهای به نسبت پایین کورتیکواستروئیدها نگهداشته شده‌اند، ممکن است در زمان استرس همچون اعمال جراحی، بیماری مداخله‌ای یا تصادف به درمان کمکی نیاز داشته باشد.

B. موارد منع مصرف

گلوکوکورتیکوئیدها باید در بیماران مبتلا به زخم معده، بیماری‌های قلبی یا فشارخون بالای همراه با نارسایی قلبی، بیماری‌های مهم عفونی مثل واریسلا و سل، سایکوز، دیابت، پوکی استخوان یا گلوکوم با احتیاط مصرف شوند.

انتخاب دارو و برنامه‌ریزی برای دوز مصرفی آن

فرآورده‌های گلوکوکورتیکوئیدی با توجه به اثر نسبی ضد التهابی، اثر مینرالوکورتیکوئیدی، طول اثر، قیمت و اشکال مصرفی در دسترس (جدول ۱-۳۹) متفاوت بوده و این عوامل در انتخاب داروی مورد استفاده، باید مدنظر باشد.

A. مقایسه ACTH با استروئیدهای آدرنوکورتیکال

در بیمارانی با آدرنال طبیعی، ACTH برای القای تولید کورتیزول درون‌زاد و به دست آوردن اثرات مشابه آن به کار می‌رفت. اگرچه به جز وقتی که افزایش در میزان آندروژن دلخواه باشد، استفاده از ACTH به عنوان عامل درمانی توجیه مناسبی ندارد. به عبارت دیگر، در جایی‌که کاربرد ACTH از گلوکوکورتیکوئیدها مؤثرتر واقع می‌شود، احتمالاً دوز کمتری از کورتیکواستروئیدها مورد نیاز خواهد بود، چون مقدار بیشتری بر اثر ACTH تولید می‌گردد.

B. مقدار مصرف

در تعیین میزان دوز مصرفی، پزشک باید اهمیت بیماری، مقدار دوز مورد نیاز برای به دست آوردن اثرات دلخواه و طول مدت درمان را در نظر بگیرد. در برخی بیماری‌ها، دوز نگهدارنده مورد نیاز برای اثرات درمانی دلخواه کمتر از دوز مورد نیاز برای دستیابی به اثر اولیه است و در این موارد دوز اولیه را باید به طور تدریجی تا بروز خفیف علایم کاهش داد و به حداقل ممکن رساند.

هنگامی که برای مهار ACTH لازم باشد که به‌طور مداوم سطح سرمی دارو در مقادیر بالایی نگهداشته شود، از فرآورده‌ای تزریقی با جذب آهسته یا مقادیر کم کورتیکواستروئید در فواصل مکرر استفاده می‌شود. حالت عکس نیز وجود دارد؛ مثل وقتی که از کورتیکواستروئیدها در درمان اختلالات التهابی و حساسیتی استفاده می‌شود و همان مقدار کلی دوز در دفعات کمتر ممکن است مؤثرتر از موقعی باشد که دوزهای کوچک‌تر در دفعات زیاد یا تزریق آهسته رهش صورت می‌گیرد.

حالات شدید خودایمنی که ارگان‌های حیاتی را درگیر می‌کند باید به‌طور سریع و تهاجمی درمان شود و درمان کمتر از حد به اندازه درمان بیش از حد خطرناک است. برای به حداقل رساندن رسوب کمپلکس‌های ایمنی و نشت لکوسیت‌ها و ماکروفاژها، در آغاز 1mg/kg/d پردنیزون در دوزهای جداگانه نیاز است. این دوز تا وقتی تظاهرات جدی پاسخ داده شوند باقی می‌ماند. سپس دوز به آرامی کاهش می‌یابد.

وقتی به دوزهای بالا برای درمان طولانی‌مدت نیاز است، می‌توان بعد از به تحت کنترل درآوردن، دارو را به صورت یک روز در میان تجویز نمود. در این حالت، گاه می‌توان دوزهای بسیار بالا (مثل ۱۰۰mg پردنیزون) را تجویز کرد و از آنجا که بین هر دوز یک دوره جبرانی وجود دارد، اثرات جانبی کمتری دیده می‌شود. تغییر جهت به سمت برنامه یک روز در میان را می‌توان بعد از تحت کنترل قراردادن بیماری انجام داد. این کار باید به آرامی صورت گیرد و در فواصل مصرف دوزها اندازه‌گیری‌هایی برای تدابیر حمایتی انجام شود.

وقتی دارویی برای مصرف در دوزهای بالا انتخاب می‌شود، استروئید صناعی کوتاه یا متوسط‌الاثر با اثرات مینرالوکورتیکوئیدی اندک توصیه می‌گردد، که در صورت امکان بهتر است به صورت تک دوز صبحگاهی داده شود.

C. اشکال مخصوص مقدار دارو

درمان موضعی همچون فرآورده‌های موضعی برای بیماری‌های پوستی، اشکال چشمی برای بیماری‌های چشم، تزریق داخل فضای مفصلی برای بیماری‌های مفصلی، استروئیدهای

استنشاقی برای آسم و تنقیه هیدروکورتیزون برای کولیت اولسراتیو، امکان مصرف مقادیر زیادی از این داروها را با عوارض سیستمیک کم فراهم می‌سازد.

بکلومتازون دی‌پروپیونات[1] و چند گلوکوکورتیکوئید دیگر (در ابتدا بودزوناید[2]، فلونیزولاید[3] و مومتازون فورونات[4] به‌صورت آئروسل تجویز می‌شدند) در درمان آسم بسیار مؤثر شناخته شده‌اند (فصل ۲۰ را ببینید).

بکلومتازون دی‌پروپیونات، تریامسینولون استوناید[5]، بودزوناید، فلونیزولاید و مومتازون فورونات به صورت اسپری بینی برای درمان رینیت آلرژیک در دسترس هستند. دوزهای مؤثر این داروها (۱ یا ۲ اسپری، ۱، ۲ یا ۳ بار در روز) در بیشتر بیماران موجب سطوح خونی بسیار پایینی می‌شوند، به‌طوری که عملکرد آدرنال را تحت تأثیر قرار نداده و سایر اثرات سیستمیک نیز از آنها دیده نمی‌شود.

کورتیکواستروئیدهای موجود در پمادها، کرم‌ها، لوسیون‌ها و اسپری‌ها به میزان زیادی در بیماری‌های پوست کاربرد دارند. این فرآورده‌ها با جزئیات بیشتری در فصل ۶۱ توضیح داده شده‌اند. اخیراً، هیدروکورتیزون‌هایی که به صورت قرص بوده و بصورت رهاسازی در زمان‌های مشخص شده‌اند، ساخته شدند که در درمان آدسیون و بیماری هایپرپلازی مادرزادی آدرنال مصرف می‌شوند. این قرص‌ها سطح پلاسمایی کورتیزول را مشابه آنچه که بصورت نرمال در ریتم شبانه ترشح می‌شود، می‌رساند.

مینرالوکورتیکوئیدها (آلدوسترون، داکسی‌کورتیکواسترون، فلودروکورتیزون)

مهم‌ترین مینرالوکورتیکوئید در انسان، آلدوسترون است، اگرچه مقادیر کمی از داکسی کورتیکواسترون DOC نیز تشکیل و آزاد می‌شود، با وجود ناچیز بودن میزان آن به‌طور طبیعی، در گذشته در درمان دارای اهمیت بوده است. عملکردها، اثرات و متابولیسم آن از لحاظ کیفی شبیه چیزی است که در مورد آلدوسترون گفته می‌شود. فلودروکورتیزون کورتیکواستروئیدی صناعی و رایج‌ترین هورمونی است که نسخه می‌شود و دارای اثرات احتباس نمک است.

آلدوسترون

آلدوسترون بیشتر در ناحیه گلومرولوزای قشر آدرنال ساخته می‌شود. ساختمان و مسیر سنتز آن در شکل ۱–۳۹ آمده است.

سرعت ترشح آلدوسترون به چندین عامل بستگی دارد. ACTH محرک متوسطی برای آزادسازی آن محسوب می‌شود، اما این اثر در فرد طبیعی بیشتر از چند روز بیشتر به طول نمی‌انجامد. با وجود این که آلدوسترون به میزان $\frac{1}{3}$ کورتیزول در سرکوب ACTH مؤثر است، مقادیر آلدوسترون تولید شده در قشر آدرنال و غلظت پلاسمایی آن به حدی نیست که اثری در کنترل فیدبکی ترشح ACTH داشته باشد.

در غیاب ACTH، ترشح آلدوسترون تا حدود نصف سرعت طبیعی کاهش می‌یابد بنابراین مشخص می‌شود که فاکتورهای دیگری مثل آنژیوتنسین قادر به نگهداری و شاید تنظیم این ترشح باشند (فصل ۱۷ را ببینید). متغیرهای مستقل از هم در ترشح کورتیزول و آلدوسترون می‌توانند این گونه مشخص شوند که طی بعضی ضایعات دستگاه عصبی مرکزی، همچون قطع ارتباط مخ[6]، علایم افزایش ترشح آلدوسترون ترشح کورتیزول کاهش می‌یابد.

A. اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک

آلدوسترون و سایر استروئیدهای با ویژگی‌های مینرالوکورتیکوئیدی، بازجذب سدیم از توبول‌های پیچیده دیستال و لوله‌ای جمع‌کننده ادرار قشری (که به میزان کمی مرتبط با دفع یون پتاسیم و هیدروژن است) را تسریع می‌سازند. بازجذب سدیم در غدد عرقی و بزاقی، مخاط لوله گوارش و در کل عرض غشاهای سلولی نیز افزایش می‌یابد. مقادیر زیاد آلدوسترون تولید شده در تومورها یا دوز اضافی مینرالوکورتیکوئیدهای صناعی، منجر به هیپوکالمی و آلکالوز متابولیک، افزایش حجم پلاسما و افزایش فشارخون می‌گردد.

مینرالوکورتیکوئیدها با اتصال به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی درون سلول‌های هدف، به‌ویژه سلول‌های اصلی لوله‌های پیچیده دور و جمع‌کننده در کلیه، اثر می‌کنند. کمپلکس دارو ـ گیرنده مجموعه وقایعی را شبیه به آن‌چه در بالا برای گلوکوکورتیکوئیدها توضیح داده شد (شکل ۴–۳۹ آمده است)، فعال می‌کنند. نکته جالب این جاست که این گیرنده دارای تمایلی برابر برای کورتیزول است که با غلظت‌های بالاتر در مایع خارج سلولی وجود دارد. ویژگی برای مینرالوکورتیکوئیدها، احتمالاً ناشی از حضور آنزیم 11β– هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نوع ۲ است که کورتیزول را به کورتیزون تبدیل

1- Beclomethasone dipropionate
2- Budesonide
3- Flunisolide
4- Mometasone furonate
5- Triamcinolone acetonide
6- Decerebration

مـی‌کند. ایـن مـاده اخیر تمایل کـمی بـه گـیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی دارد و فاقد فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی یا گلوکوکورتیکوئیدی است، تأثیر اصلی فعال‌شدن گیرنده آلدوسترون در کلیه، افزایش بیان پمپ Na^+/K^+ ATPase و کانال سدیم اپی‌تلیوم (ENaC) است.

B. متابولیسم

در یک فرد طبیعی، روزانه ۲۰۰-۱۰۰mcg آلدوسترون با مصرف معمول نمک ترشح می‌شود. سطح پلاسمایی در مردان (در حالت استراحت و درازکش) حدود ۰/۰۰۷mcg/dL می‌باشد. نیمه عمر آلدوسترون تزریقی در مقادیر اندک، ۲۰-۱۵ دقیقه است و به نظر نمی‌رسد به‌طور محکم به پروتئین‌های پلاسما الحاق یابد.

متابولیسم آلدوسترون شبیه کورتیزول، ۵۰mcg در هر ۲۴ ساعت است که توسط تتراهیدروآلدوسترون کونژوگه شده در ادرار ظاهر می‌شود. نزدیک به ۱۵-۵mcg در ۲۴ ساعت به‌طور آزاد یا به صورت ۳ ـ اکسوگلوکورنید، دفع می‌شود.

داکسی‌کورتیکواسترون (DOC)

DOC، که به عنوان پیش‌ساز آلدوسترون نیز هست (شکل ۱-۳۹) به‌طور طبیعی در مقادیر ۲۰۰mcg/d ترشح می‌گردد. نیمه عمر آن پس از ورود به گردش خون انسان نزدیک به ۷۰ دقیقه است. غلظت سرمی آن نزدیک به ۰/۰۳mcg/dL است. چگونگی کنترل ترشح آن با آلدوسترون متفاوت است و به این دلیل است که ترشح DOC، بیشتر تحت کنترل ACTH می‌باشد. اگرچه پاسخ به ACTH در افزایش محدودیت سدیم در رژیم غذایی بالا می‌رود، رژیم کم نمک، ترشح DOC را افزایش نخواهد داد. ترشح DOC ممکن است در شرایط غیرعادی مثل کارسینومای آدرنوکورتیکال و هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، با کاهش در فعایت P450c11 یا P450c17 به‌طور مشخصی افزایش یابد.

فلودروکورتیزون

این ترکیب، استروئیدی قوی با دو اثر گلوکوکورتیکوئیدی و مینرالوکورتیکوئیدی است که بیشتر مصرف گسترده‌ای به عنوان مینرالوکورتیکوئید دارد. دوز خوراکی ۰/۱mg دو تا هفت بار در هفته، اثری قوی بر احتباس نمک دارد و در درمان نارسایی آدرنوکورتیکال مربوط بـه کـمبود مینرالوکورتیکوئیدها مصرف می‌شود. این دوز آن قدر کم است که اثرات ضد التهابی یا ضد رشدی مهمی نخواهد داشت.

آندروژن‌های آدرنال

قشر آدرنال مقادیر زیادی از DHEA و مقادیر کمتری از آندروستن‌دیون و تستوسترون را ترشح می‌کند. اگرچه تصور می‌شد، این آندروژن‌ها با فرآیند طبیعی بلوغ مرتبط باشند، ولی در هنگام بلوغ انسان، تغییرات جنسی وابسته به آندروژن را تحریک نمی‌کنند. پژوهش‌های تازه نشان می‌دهد که DHEA و سولفات آن عملکردهای فیزیولوژیک مهم دیگری دارند. در صورت درستی، این نتایج احتمالاً ناشی از تبدیل محیطی DHEA به آندروژن‌های قوی‌تر یا استروژن‌ها و متعاقب آن تداخل با گیرنده‌های آندروژنی و استروژنی است. اثرات اضافی ممکن است، طی تداخل با گیرنده‌های $GABA_A$ و گلوتامات در مغز یا با گیرنده هسته‌ای در نواحی مرکزی یا محیطی ایجاد شود. اثر درمانی DHEA در انسان‌ها در دست بررسی است، اما بیشتر توسط اعضای پزشکی ورزشی و کسانی که در زمینه مکمل‌های غذایی و ویتامینی فعالیت دارند، طرفدار پیدا کرده است.

نتایج کارآزمایی بالینی کنترل شده با پلاسبو در مورد DHEA در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوس سیستمیک نتایج مشابهی در مورد اثربخشی DHEA در زنان مبتلا به نارسایی آدرنال نشان داده است. در هردو مطالعه اثرات مفید مشاهده شده است که به صورت بهبود نسبی بیماری و ایجاد حالت سلامت در فرد می‌باشد. اثرات آندروژنیک و استروژنیک DHEA می‌تواند اثرات ترکیبات در هردو موقعیت متفاوت را نشان دهد. در مقابل هیچگونه شواهدی از اثرات مصرف DHEA جهت افزایش قدرت عضلات یا بهبود حافظه نشان می‌دهد.

■ آنتاگونیست‌های عوامل آدرنوکورتیکال

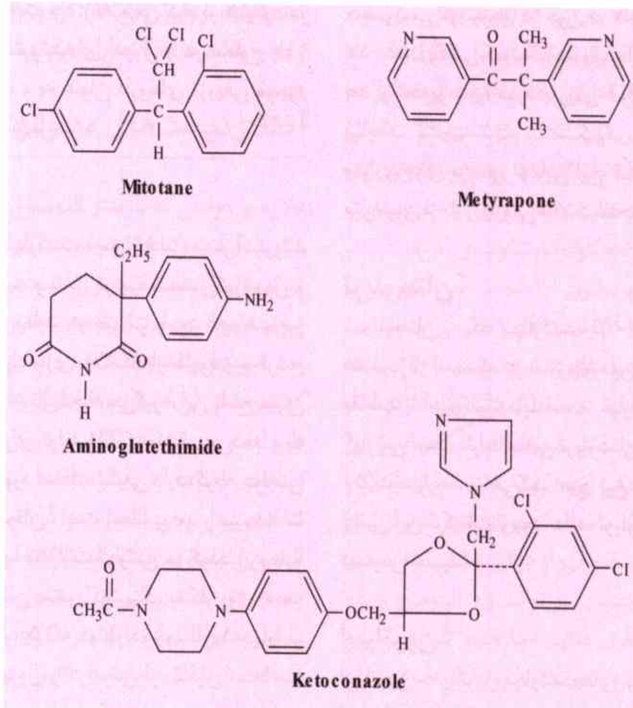
مهارکننده‌های سنتز و آنتاگونیست‌های گلوکورتیکوئیدی

مهارکننده‌های سنتز استروئید در مراحل مختلف متعددی عمل می‌کنند و یک آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در سطح گیرنده عمل می‌کند.

آمینوگلوتیماید

آمینوگلوتیماید[1] (شکل ۵-۳۹) مانع از تبدیل کلسترول به پرگننولون و سبب کاهش سنتز تمام استروئیدهای هورمونی

1- Aminoglutethimide



شکل ۵-۳۹. برخی آنتاگونیست‌های آدرنوکورتیکال. تعدادی از آنها به علت عوارض دیگر در ایالات متحده در دسترس نمی‌باشند.

می‌گردد (شکل ۱-۳۹ را ببینید). این دارو در ترکیب با دگزامتازون یا هیدروکورتیزون برای کاهش یا حذف تولید استروژن در بیماران مبتلا به کارسینومای پستان به کار می‌رود. تک دوز 1g/d به خوبی خوبی تحمل می‌شود، گرچه در دوزهای بالاتر، بی‌حالی و بثورات جلدی از اثرات شایع آن هستند. اکنون آمینوگلوتتماید در سرطان پستان همراه تاموکسیفن یا سایر داروهای مهارکننده آروماتاز تجویز می‌شود (فصول ۴۰ و ۵۴ را ببینید). آمینوگلوتتیماید را می‌توان در ترکیب با متی‌راپون یا کتوکونازول برای کاهش ترشح استروئید در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ ناشی از سرطان آدرنوکورتیکال که به میتوتان پاسخ نداده‌اند به کار برد.

به نظر می‌رسد آمینوگلوتتیماید، کلیرانس برخی استروئیدها را نیز افزایش دهد. این دارو متابولیسم دگزامتازون را افزایش و نیمه عمر آن را از ۵-۴ ساعت به ۲ ساعت تقلیل داده است.

کتوکونازول

کتوکونازول[1]، یک مشتق ایمیدازولی ضد قارچ (فصل ۴۸ را ببینید)، مهارکننده قوی اما بیشتر غیرانتخابی سنتز استروئیدهای آدرنال و گونادی است. این ترکیب، موجب مهار شکستن زنجیره جانبی کلسترول، مهارکننده‌های P450c17، C17,20 لیاز، 3β-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز و P450c11 مورد نیاز در سنتز هورمون استروئیدی می‌گردد. حساسیت ایزوآنزیم‌های P450 به این ترکیب در بافت‌های پستانداران بسیار کمتر از عفونت‌های قارچی است، بنابراین اثرات مهارکنندگی آن روی بیوسنتز استروئیدی فقط در دوزهای بالا دیده می‌شود.

کتوکونازول در درمان بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ ناشی از علل مختلف به کار می‌رود. دوز ۱۲۰۰mg/d-۲۰۰ از آن، کاهشی در سطوح هورمونی ایجاد کرده و در بعضی بیماران موجب بهبود علایم بالینی می‌گردد. این دارو دارای برخی از عوارض کبدی است و باید به آهستگی از ۲۰۰mg/d هر ۳-۲ روز شروع و تا دوز کلی ۱۰۰۰mg/d افزایش یابد.

اتومیدات[2]

اتومیدات [R-1-(۱-اتیل ـ فنیل) ایمیدازول -۵- اتیل استر] یک داروی خاص بود، که جهت القا بیهوشی و آرامبخشی عمومی

1- Ketoconazole
2- Etomidate

کاربرد دارد. در دوزهای تحت حاد ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم در ساعت از این دارو تولید استروئیدهای آدرنال را در سطوح ۱۱- بتاهیدروکسیلاز مهار نموده و به عنوان داروهای تزریقی موجود در درمان سندرم کوشینگ کاربرد دارد.

متی‌راپون[1]

متی‌راپون (شکل ۵-۳۹)، مهارکننده نیمه انتخابی سنتز استروئید ۱۱- هیدروکسیلاسیون است و بدین ترتیب با سنتز کورتیزول و کورتیکواسترون مداخله می‌نماید. در صورت وجود غده هیپوفیز سالم، افزایش جبرانی در آزادسازی ACTH از هیپوفیز و ترشح ۱۱- دزوکسی کورتیزول از آدرنال انجام می‌گیرد. این پاسخ میزان ظرفیت هیپوفیز قدامی را برای تولید ACTH نشان می‌دهد و به عنوان آزمونی تشخیصی مورد استفاده بالینی دارد. گرچه عوارض متی‌راپون بسیار کمتر از میتوتان[2] است (مطالب بعد را ببینید)، اما این دارو سبب گیجی گذرا و اختلالات گوارشی می‌گردد. این دارو نباید به‌طور گسترده در درمان سندرم کوشینگ به کار رود. به هر حال، متی‌راپون در دوزهای ۰/۲۵g دو بار در روز تا ۱g چهار بار در روز می‌تواند تولید کورتیزول را در برخی از بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ درون‌زاد تا حد طبیعی کاهش دهد. بنابراین، این دارو می‌تواند برای کنترل تظاهرات شدید کورتیزول اضافی تا زمانی که علت این افزایش روشن نشده، یا همراه با پرتودرمانی یا جراحی مورد استفاده قرار گیرد. متی‌راپون تنها داروی مهارکننده آدرنال است که می‌تواند در خانم‌های باردار مبتلا به سندرم کوشینگ تجویز شود. عوارض جانبی مهمی که ناشی از آن شامل احتباس نمک و آب و هیرسوتیسم ناشی از تبدیل پیش‌ساز ۱۱- دزوکسی کورتیزول به DOC و سنتز آندروژن است.

متی‌راپون به‌طور رایج در آزمایش‌های عملکرد آدرنال کاربرد دارد. سطوح خونی ۱۱ ـ دزوکسی کورتیزول و دفع ادراری ۱۷- هیدروکسی کورتیکوستروئیدها قبل و بعد از تجویز این ترکیب اندازه‌گیری می‌شوند. در حالت عادی، افزایش دو برابر یا بیشتر در دفع ۱۷- هیدروکسی کورتیکوئید دیده می‌شود. اغلب، دوز ۳۰۰-۵۰۰mg هر ۴ ساعت تا ۶ روز استفاده می‌شود و ادرار در روز قبل و بعد از درمان جمع‌آوری می‌گردد. در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ، نتایج طبیعی آزمایش نشان‌دهنده آن است که ازدیاد ترشح کورتیزول ناشی از کارسینوم یا آدنوم ترشح‌کننده کورتیزول نیست، زیرا ترشح این تومورها موجب توقف ترشح ACTH و آتروفی قشر آدرنال می‌گردد.

عملکرد هیپوفیز نیز با تجویز ۲-۳g متی‌راپون به‌طور خوراکی در نیمه شب و اندازه‌گیری سطح ACTH یا ۱۱- هیدروکسی کورتیزول در خون در ۸ صبح روز بعد یا مقایسه دفع ۱۷- هیدروکسی کورتیکواستروئیدها در ادرار ۲۴ ساعت قبل و بعد از تجویز دارو، مورد بررسی قرار می‌گیرد. در بیماری که ضایعات شناخته شده یا مشکوک هیپوفیز دارند، این روش معیاری برای بررسی توانایی این غده در تولید ACTH است. متی‌راپون از بازار دارویی ایالات متحده جمع‌آوری شده است.

تریلوستان[3]

تریلوستان، یک مهارکننده β۳-۱۷- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز است که در سنتز هورمون‌های آدرنال و گونادال قابل مقایسه با آمینوگلوتتیماید است. عوارض جانبی تریلوستان اغلب گوارشی است، اثرات جانبی تریلوستان و آمینوگلوتتیماید در حدود ۵۰٪ بیماران بروز می‌کند. هیچ نوع مقاومت متقاطع بین اثرات جانبی این ترکیبات وجود ندارد. تریلوستان در ایالات متحده در دسترس نیست.

آبیراترون[4]

آبیراترون جدیدترین مهارکننده‌های سنتز استروئید است که وارد کارآزمایی‌های بالینی شده است. این دارو ۱۷- آلفا هیدروکسیلاز (P450c17) و ۱۷،۲۰- لیاز (شکل ۱-۳۹) را مهار کرده و قابل پیش‌بینی است که سنتز کورتیزول و استروئیدهای جنسی در غده فوق‌کلیوی هم سنتز استروئیدهای جنسی در غدد جنسی را کاهش می‌دهد. افزایش جبرانی در سنتز ACTH و آلدوسترون را می‌توان با به‌کارگیری همزمان دگزامتازون جلوگیری کرد. آبیراترون پیش‌داروی استروئیدی فعالی بوده و در درمان سرطان مقاوم پروستات، مورد مطالعه قرار گرفته است.

میفه‌پریستون[5] (RU-486)

تلاش برای ساخت یک آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی سرانجام در اوایل ۱۹۸۰ با تولید ۱۹ نور استروئید استخلاف شده با β۱۱- آمینوفنیل به نام RU486 که بعدها میفه‌پریستون نام گرفت، به نتیجه رسید. میتوتان برخلاف مهارکننده‌های آنزیمی که پیش از این بحث شد میفه‌پریستون آنتاگونیست گیرنده استروئیدها است. این ترکیب فعالیت قوی ضد پروژستینی دارد و در آغاز به عنوان یک عامل ضدبارداری و سقط‌آور پیشنهاد شد. دوزهای بالای میفه‌پریستون، با مهار گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی فعالیت ضد گلوکوکورتیکوئیدی خود را اعمال می‌کند. از آنجایی

1- Metyrapone
2- Mitotane
3- Trilostane
4- abiraterone
5- Mifepristone

که میفه‌پریستون با تمایل بالا به این گیرنده متصل می‌شود، اثرات زیر را ایجاد می‌کند: (۱) پایداری کمپلکس HSP ـ گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی و مهار جداسازی RU-486 متصل به گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی از پروتئین‌های HSP (۲) تغییر در تداخل گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی با تنظیم‌کننده‌ها به نحو دلخواه برای تشکیل کمپلکس غیرفعال از نظر نسخه‌برداری در هسته سلول. نتیجه کلی، مهار فعالیت گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی است.

نیمه عمر متوسط میفه‌پریستون ۲۰ ساعت است. این میزان بیش از نیمه‌عمر بسیاری آگونیست‌های طبیعی و صناعی گلوکوکورتیکوئیدهاست (دگزامتازون نیمه عمر ۵-۴ ساعته دارد) می‌باشد. کمتر از ۱ درصد از دوز روزانه در ادرار ترشح می‌شود و نشان‌دهنده نقش ضعیف کلیه در کلیرانس این ترکیب است. نیمه عمر طولانی این دارو به علت اتصال شدید و محکم به پروتئین‌های پلاسماست. کمتر از ۵ درصد از این ترکیب در ارزیابی پلاسمای خروجی از دیالیز تعادلی به شکل آزاد وجود دارد. میفه‌پریستون می‌تواند به آلبومین و α_1 اسید گلیکوپروتئین متصل شود، اما هیچ تمایلی برای گلوبولین متصل شونده به کورتیکوستروئید از خود نشان نمی‌دهد.

در انسان‌ها، میفه‌پریستون موجب مقاومت کلی بدن به گلوکوکورتیکوئیدها می‌شوند. تجویز خوراکی آن در چند بیمار مبتلا به سندرم کوشینگ ناشی از تولید نابجای ACTH یا کارسینومای آدرنال، موجب اصلاح تظاهرات ظاهری کوشینگ، رفع عدم تحمل به گلوکز، بازگشت فشارخون به حد طبیعی، اصلاح سرکوب هورمون‌های تیروئیدی و گنادها و رفع علایم روانی از آنها شده است. امروزه استفاده از میفه‌پریستون محدود به مواردی از ترشح نابجای ACTH یا کارسینوم آدرنال غیرقابل جراحی و مقاوم به سایر درمان‌هاست. فارماکولوژی و دوز آن در زنان به عنوان آنتاگونیست پروژسترون در فصل ۴۰ شرح داده شده است.

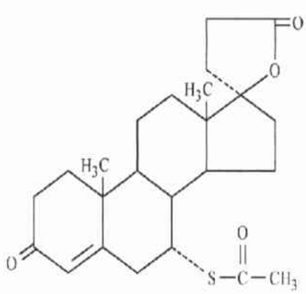
میتوتان

میتوتان (شکل ۵-۳۹)، دارویی وابسته به گروه DDT حشره‌کش‌ها، عملکرد سیتوتوکسیک غیرانتخابی بر قشر آدرنال سگ‌ها و تا حدود کمتری در انسان دارد. این دارو به‌طور خوراکی در دوزهای جداگانه تا ۱۲g در روز تجویز می‌گردد. در حدود یک سوم بیماران مبتلا به کارسینومای آدرنال در توده تومور کاهش نشان داده‌اند. در ۸۰ درصد بیماران عوارض آن قدر شدید است که نیاز است، دوز کاهش یابد. این عوارض شامل اسهال، تهوع، استفراغ، افسردگی، خواب‌آلودگی و بثورات جلدی است. این دارو از بازار ایالات متحده جمع‌آوری شده است.

آنتاگونیست‌های مینرالوکورتیکوئید

علاوه بر عواملی که با سنتز آلدوسترون تداخل دارند (مطالب بالا را ببینید)، استروئیدهایی وجود دارند که با آلدوسترون بر سر گیرنده‌هایش رقابت کرده و اثرات محیطی آن را کاهش می‌دهند. پروژسترون روی این گیرنده‌ها به‌طور ضعیف فعال است.

اسپیرونولاکتون یک 7α- استیل تیواسپیرونولاکتون است، که شروع اثر آن آهسته و اثرات آن به مدت ۳-۲ روز بعد از قطع دارو ادامه می‌یابد. این دارو در درمان آلدوسترونیسم اولیه در دوزهای 50-100mg/d استفاده می‌شود. این دارو در تأیید تشخیص در برخی بیماران و در اصلاح علایم و نشانه‌های آلدوسترونیسم در هنگام به تعویق انداختن جراحی و برداشتن آدنوم مؤثر است. وقتی از آن برای تشخیص آلدوسترونیسم در بیماران هیپوکالمیک با فشارخون بالا استفاده می‌شود، دوز 400-500mg/d به مدت ۸-۴ روز (همراه با دریافت کافی سدیم و پتاسیم) سطوح پتاسیم را تا میزان طبیعی بالا می‌برد. اسپیرونولاکتون در آمادگی بیماران برای جراحی نیز مفید است. دوز 300-400mg/d به مدت ۲ هفته به این منظور استفاده می‌شود و ممکن است شیوع آریتمی قلبی را کاهش دهد.



Spironolactone

همچنین اسپیرونولاکتون نیز آنتاگونیست آندروژنی است و گاهی در درمان هیرسوتیسم ایدیوپاتیک در خانم‌ها به کار می‌رود. دوز 50-200mg/d سبب کاهش در تراکم، قطر و سرعت رشد موهای صورت در بیماران مبتلا به هیرسوتیسم ایدیوپاتیک یا هیرسوتیسم ثانویه ناشی از اضافی آندروژن می‌گردد. این اثر می‌تواند معمولاً در ماه ۲ و حداکثر تا ماه ۶ دیده شود.

استفاده از اسپیرونولاکتون، به عنوان دیورتیک در فصل ۱۵

بحث شده است. این دارو در نارسایی قلبی بیشتر از حد انتظار به برای یک دیورتیک اثر دارد (فصل ۱۳ را ببینید). اثرات جانبی گزارش شده برای اسپیرونولاکتون شامل هیپرکالمی، آریتمی قلبی، اختلالات قاعدگی، ژنیکوماستی، خواب‌آلودگی، سردرد، اختلالات گوارشی و بثورات جلدی گزارش شده است.

اپلرنون[1]، آنتاگونیست دیگر آلدوسترون، در درمان افزایش فشارخون تأیید شده است (فصل ۱۱ و ۱۵ را ببینید). مشابه اسپیرونولاکتون، اپلرنون نیز سبب کاهش مرگ در نارسایی قلبی می‌شود. این آنتاگونیست گیرنده آلدوسترون به هرحال انتخابی‌تر از اسپیرونولاکتون است و اثری از آن بر گیرنده آندروژنی گزارش نشده است. دوز استاندارد در افزایش فشارخون ۵۰–۱۰۰mg/d است. عارضه رایج ولی خفیف آن هیپرکالمی است.

دروسپیرنون[2] پروژستینی است که به عنوان داروی ضدبارداری خوراکی و همچنین برای آنتاگونیزه‌کردن اثرات آلدوسترون به کار می‌روند (فصل ۴۰ را ببینید).

پاسخ مطالعه مورد

بیمار بایستی با هیدروکروتیزون خوراکی به میزان ۱۰mg/m²/d و فلودروکورتیزون ۷۵mcg/d درمان شود. وی بایستی از یک دستبند هشدار پزشکی برای پوشش گلوکوکورتیکوئید مینور و ماژور که بتواند میزان هیدروکورتیزون را به اندازه ۲ تا ۳ بار هر ۲۴ و ۴۸ ساعت فراهم کند، استفاده کند.

PREPARATIONS AVAILABLE*

Generic name	available as
GLUCOCORTICOIDS FOR ORAL & PARENTERAL USE	
Betamethasone	Celestone
Betamethasone sodium phosphate	Generic, Celestone Phosphate
Budesonide	Generic, Entocort EC
Cortisone	Generic
Dexamethasone	Generic, Decadron
Dexamethasone sodium phosphate	Generic
Hydrocortisone (cortisol)	Generic, Cortef
Hydrocortisone acetate	Generic
Hydrocortisone sodium phosphate	Hydrocortone
Hydrocortisone sodium succinate	Generic, SoluCortef, others
Methylprednisolone	Generic, Medrol
Methylprednisolone acetate	Generic, Depo-Medrol
Methylprednisolone sodium succinate	Generic, Solu-Medrol, others
Prednisolone	Generic, Prelone, others
Prednisolone acetate	Generic, Flo-Pred
Prednisolone sodium phosphate	Generic, Hydeltrasol
Prednisone	Generic, Deltasone, Prednicot
Triamcinolone acetonide	Generic, Kenalog, Azmacort
Triamcinolone hexacetonide	Aristospan
MINERALOCORTICOIDS	
Fludrocortisone acetate	Generic, Florinef Acetate, Cortineff Acetate
ADRENAL STEROID INHIBITORS	
Ketoconazole	Generic, Nizoral
Etomidate	Amidate
Mifepristone	Mifeprex, Korlym
Mitotane	Lysodren

*Glucocorticoids for aerosol use: See Chapter 20. Glucocorticoids for dermatologic use: See Chapter 61. Glucocorticoids for gastrointestinal use: See Chapter 62.

1- Eplerenone
2- Dropirenone

فصل

۴۰ هورمون‌های گنادی و مهارکننده‌های آنها

مطالعه مورد

خانمی ۲۵ ساله، با شروع قاعدگی در ۱۳ سالگی و دوره‌های ماهانه طبیعی تا یک سال قبل، از گرگرفتگی، خشکی پوست و واژن، ضعف، خواب مختل و پریودهای ماهیانه کم و نامرتب در طول یک سال گذشته شکایت دارد. متخصص زنان در بررسی وی سطح پلاسمایی هورمون تحریک‌کننده فولیکول و هورمون جسم زرد را اندازه‌گیری می‌کند که هر دو به‌طور متوسط افزایش یافته‌اند. برای وی تشخیص نارسایی زودرس تخمدان داده شده و به وی پیشنهاد درمان جایگزین استروژن و پروژسترون داده می‌شود. در اسکن جذب‌سنجی با انرژی دوگانه[1] (DEXA) نشان‌دهنده تراکم با t-score کمتر از ۲۵SD بیانگر استئوپروز مشخص است. چگونه بایستی کمبود هورمون‌های تخمدانی وی را جبران نمود؟ چه نوع بررسی‌ها و اندازه‌گیری‌های بیشتری را به منظور ارزیابی استئوپروزی بایستی صورت پذیرد؟

■ در تخمدان (استروژن‌ها، پروژستین‌ها، سایر هورمون‌های تخمدان، ضدبارداری‌های خوراکی، مهارکننده‌ها و آنتاگونیست‌ها و عوامل القاکننده تخمک‌گذاری)

تخمدان عمل مهم گامت‌زایی را بر عهده دارد که مکمل با فعالیت هورمونی آن در زنان می‌باشد. گنادها طی کودکی، (دوره رشد سریع و بلوغ) نسبتاً خاموش هستند. در بلوغ، تخمدان یک دوره ۳۰ تا ۴۰ ساله عملکرد چرخه‌ای خود را به نام **چرخه قاعدگی**[2] آغاز می‌کند که دوره‌های منظم خونریزی، مشهودترین تظاهرات آن است. سپس پاسخ به گونادوتروپین مترشحه از غده هیپوفیز قدامی از بین می‌رود و خونریزی دوره‌ای قطع می‌شود، این دوره **منوپوز**[3] (یائسگی) نام دارد.

گمان می‌رود مکانیسم پاسخگوی آغاز عملکرد تخمدان در زمان بلوغ، منشأ عصبی داشته باشد. چراکه گناد نابالغ می‌تواند بر اثر گونادوتروپینی که قبلاً در هیپوفیز وجود داشته تحریک شود و از طرفی هیپوفیز نیز به هورمون آزادکننده گنادوتروپین هیپوتالاموسی پاسخ می‌دهد. بلوغ مراکز مغزی باعث رفع اثرات مهاری بر هسته ارکوات هیپوتالاموس دوران کودکی می‌گردد و اجازه می‌دهد **هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)** در ضربان‌های تقویت شده و مناسب تولید شود که باعث تحریک آزادسازی **هورمون محرک فولیکولی (FSH)** و **هورمون محرک جسم زرد LH** می‌گردد (فصل ۳۷ را نیز ببینید). ابتدا مقادیر کوچکی از دو هورمون اخیر در شب آزاد می‌شود و استروژن مترشحه از تخمدان در شروع پاسخ، موجب رشد سینه‌ها می‌گردد. متعاقب آن، FSH و LH در طول شب و روز ترشح می‌شود و سبب ترشح مقادیر بیشتر استروژن و بزرگ‌شدن بیشتر سینه‌ها، تغییر در توزیع چربی و جهش رشد (که اوج آن در بسته‌شدن اپی‌فیز در استخوان‌های دراز است)، می‌گردد. تغییر عملکرد تخمدان در بلوغ **گونادارک**[4] نامیده می‌شود.

یک سال یا بیشتر بعد از گونادارک، استروژن کافی برای القاء

1- Dual-energy absorptionmetry scan
2- Menstrual cycle
3- Menopause
4- Gonadarche

مخفف‌ها

CBG	گلوبولین باندشونده به کورتیکوستروئید (ترانس‌کورتین)
DHEA	دی‌هیدرواپی‌آندروسترون
DHEAS	دی‌هیدرواپی‌آندروسترون سولفات
ERE	عنصر پاسخ استروژن
FSH	هورمون تحریک‌کننده فولیکول
GnRH	هورمون آزادکننده گنادوتروپین
HDL	لیپوپروتئین با وزن مولکولی زیاد
HRT	درمان جایگزینی هورمونی (HT هم نامیده می‌شود)
LDL	لیپوپروتئین با وزن مولکولی پایین
LH	هورمون جسم زرد
PRE	عنصر پاسخ پروژسترون
SERM	تنظیم‌کننده انتخابی گیرنده استروژن
SHBG	گلوبولین باندشونده به هورمون جنسی
TBG	گلوبولین باندشونده به تیروکسین

تغییرات اندومتر و خونریزی دوره‌ای تولید می‌گردد. پس از چند چرخه نامنظم اولیه که ممکن است تخمک‌گذاری صورت نگیرد، عملکرد دوره‌ای تثبیت می‌شود.

در شروع هر چرخه، تعداد متغیری از فولیکول‌ها (فولیکول‌های وزیکولار)، که هر کدام حاوی یک تخمک هستند، در پاسخ به FSH شروع به بزرگ‌شدن می‌کنند. بعد از ۵ یا ۶ روز، یک فولیکول که فولیکول غالب نامیده می‌شود، به سرعت شروع به پیشرفت می‌کند. پوسته خارجی و سلول‌های گرانولوزای داخلی این فولیکول چند لایه‌اند و تحت فشار LH، استروژن با سرعت افزایش یافته‌ای سنتز و آزاد می‌شود. به نظر می‌رسد استروژن، آزادسازی FSH را مهار می‌کند و باعث تشکیل فولیکول‌های کوچک‌تر و نابالغ‌تر گردد. فولیکول بالغ و غالب تخمدان حاوی یک تخمک است که اطراف آن را مایعی فرا گرفته و جداره آن با سلول‌های گرانولوزا و تکا مخطط، پوشیده شده است. ترشح استروژن درست قبل از میانه سیکل به حداکثر خود می‌رسد و سلول‌های گرانولوزا شروع به ترشح پروژسترون می‌کنند. این تغییرات موجب تخمک‌گذاری شده و آن را پیش می‌برد. زمانی که فولیکول پاره می‌شود، تخمک به درون حفره شکمی در نزدیک دهانه لوله رحمی آزاد می‌شود.

متعاقب وقایع بالا، حفره فولیکول پاره شده پر از خون می‌شود، جسم خونی[1]، سلول‌های تکا و گرانولوزای لوتئینی شده تکثیر شده و جایگزین خون درون حفره می‌گردند و جسم زرد[2] را تشکیل می‌دهند. سلول‌های این ساختار استروژن و پروژسترون را طی دوران باقی‌مانده سیکل یا در صورت بارداری به مدت طولانی‌تری تولید می‌نمایند.

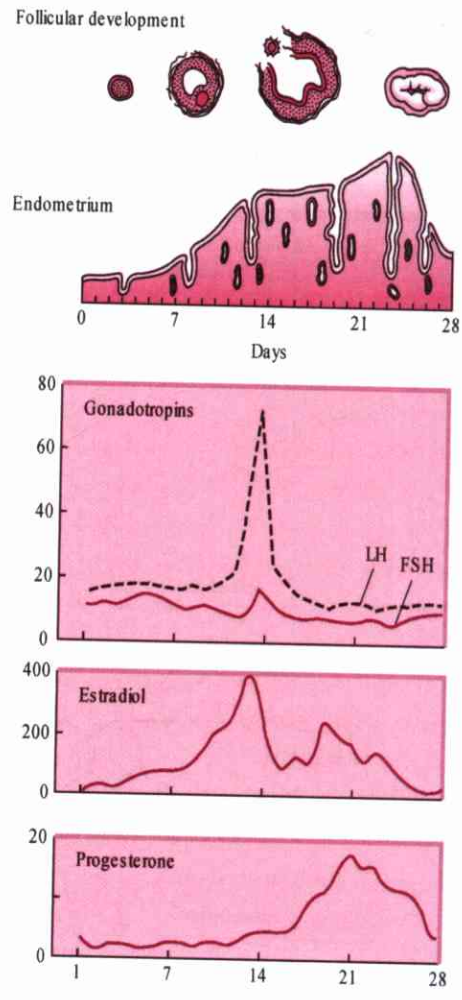
اگر بارداری اتفاق نیفتد، جسم زرد شروع به تحلیل یافته و تولید هورمون متوقف می‌گردد، به این ترتیب مبدل به جسم سفید[3] می‌شود. اندومتر طی فاز فولیکولی تکثیر شده، رشد می‌کند و طی فاز لوتئینی در مرحله خونریزی[4] ریزش می‌کند. این وقایع در شکل ۱-۴۰ خلاصه شده است.

عملکرد گامت‌سازی و درون‌ریزی تخمدان به‌طور طبیعی، با گذشت زمان تضعیف می‌گردد. این تغییر با از بین‌رفتن خونریزی رحمی (منوپوز) همراه می‌گردد که به‌طور میانگین در ۵۲ سالگی در ایالات متحده اتفاق می‌افتد. گرچه تخمدان ترشح استروژن را کاهش می‌دهد، مقادیر بالای استروژن موجود در بسیاری از خانم‌ها، نتیجهٔ تبدیل استروئیدهای آدرنال و تخمدان مثل آندروستن‌دیون به استرون و استرادیول در بافت‌های چربی و در صورت امکان سایر بافت‌های غیراندوکرینی است.

اختلالات عملکردی تخمدان

اختلالات عملکرد عادت ماهانه حتی طی سال‌های اوج باروری نیز شایع است. تعداد کمی از این‌ها نتیجهٔ فرآیندهای التهابی یا نئوپلاسمی هستند که عملکرد رحم، تخمدان یا هیپوفیز را تحت تأثیر قرار داده‌اند. بسیاری از این اختلالات کم اهمیت که منجر به دوره‌های آمنوره یا چرخه‌های با عدم تخمک‌گذاری می‌گردند، خود به خود برطرف می‌شوند. آنها اغلب با استرس‌های احساسی یا محیطی مرتبط هستند و نشانگر تغییرات گذرای موجود در مراکز استرس در مغز است که ترشح GnRH را کنترل می‌کنند. همچنین اختلالات عدم تخمک‌گذاری می‌تواند مربوط به مشکلات تغذیه‌ای (پراشتهایی یا کم اشتهایی عصبی) یا ورزش‌هایی سنگین مثل دو استقامت و شنا باشد. در میان علل‌های شایع اختلالات تخمک‌گذاری مقاوم، می‌توان به پرولاکتینوم‌های هیپوفیز و سندرم‌ها و تومورهای تولیدکنندهٔ آندروژن اضافی، اشاره نمود. عملکرد طبیعی تخمدان، با آندروژن‌های تولیدی از قشر آدرنال یا برخی تومورها می‌تواند تغییر یابد. همچنین در تخمدان، نئوپلاسم‌های تولیدکننده آندروژن همچون آرنوبلاستوما نیز مانند تومورهای سلول گرانولوزای تولیدکننده استروژن ممکن است ایجاد شود.

1- Corpus hemorrhagicum
2- Corpus luteum
3- Corpus albicans
4- Menstruation



شکل ۱-۴۰. چرخه قاعدگی، نشان‌دهندهٔ سطوح پلاسمایی هورمون‌های هیپوفیز و تخمدان و تغییرات بافتی آنها.

استروژن‌ها

برخی از مواد شیمیایی دارای خواص استروژنی هستند. علاوه بر استروژن‌های استروئیدی مشتق از منابع حیوانی، استروژن‌های غیر استروئیدی متعددی نیز سنتز شده‌اند. بسیاری از فنول‌ها، استروژنی هستند که در اشکال مختلف حیاتی از جمله رسوبات اقیانوس‌ها یافت می‌شوند و فعالیت استروژنی دارند. ترکیبات مقلد ـ استروژن (فلاونوئیدها) در بسیاری گیاهان از جمله Sawpalmetto، سویا و سایر غذاها یافت می‌شود. مطالعات نشان داده است که رژیم غنی از این محصولات گیاهی می‌توانند اثرات خفیف استروژنی داشته باشند. به علاوه برخی از ترکیبات به کار رفته در ساخت پلاستیک (بیس‌فنول‌ها، آلکیل فنول‌ها، فتالات فنول‌ها) نیز استروژنی هستند. گمان می‌رود این عوامل موجب افزایش شیوع سرطان پستان در زنان و مردان در جهان صنعتی شده است.

استروژن‌های طبیعی

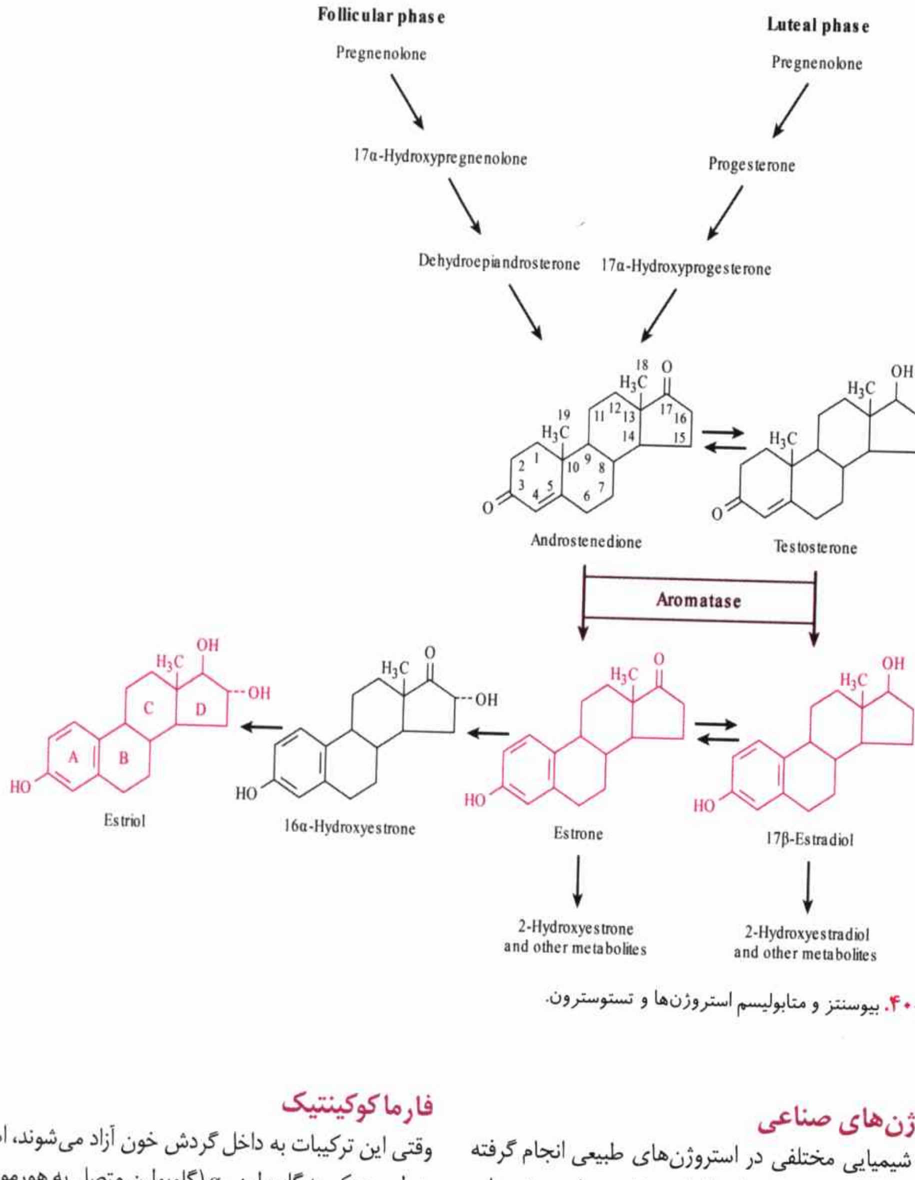
عمده استروژن‌های تولید شده در زنان، **استرادیول**[1] (استرادیول-17β، E_2)، **استرون**[2] (E_1) و **استریول**[3] (E_3) است (شکل ۲-۴۰). استرادیول، محصول ترشحی اصلی تخمدان است. اگرچه برخی استرون‌ها نیز در تخمدان تولید می‌شوند ولی بیشتر استرون و استریول در کبد از استرادیول یا در بافت‌های محیطی از آندروستن‌دیون و سایر آندروژن‌ها تشکیل می‌شوند (شکل ۱-۳۹ را ببینید). چنانچه پیش از این توضیح داده شد، در اوایل سیکل قاعدگی، استروژن‌ها، از سلول‌های تکا و گرانولوزا در فولیکول تخمدان تولید می‌شود. پس از تخمک‌گذاری، استروژن‌ها و همچنین پروژسترون از سلول‌های گرانولوزا و تکا، در جسم زرد افزایش می‌یابند که مسیرهای بیوسنتز آنها اندکی متفاوت است.

هنگام بارداری، مقادیر زیادی استروژن در واحد جفت جنینی ساخته می‌شود که این واحد، شامل ناحیه آدرنال جنینی، پیش‌ساز آندروژن ترشحی و جفت است که طی آروماتیزه‌شدن به استروژن تبدیل می‌گردد. استریول ساخته شده توسط واحد جفت جنینی به داخل جریان خون مادر آزاد می‌شود و در ادرار ترشح می‌گردد. ارزیابی مکرر دفع استریول از ادرار مادر برای بررسی جنین به کار می‌رود.

یکی از مهم‌ترین منابع طبیعی مواد استروژنی، اسب نر[4] است که این هورمون‌ها را حتی بیشتر از اسب ماده یا خانم باردار آزاد می‌کند. این استروژن‌های اسبی equilenine و equilin تولیدات همراه آنها هستند که در حلقه A مانند B غیر اشباع بوده و به مقدار زیادی در ادرار ترشح می‌شوند و می‌توان آنها را در راستای اهداف درمانی تغییر داد.

در زنان سالم، سرعت تولید استرادیول در چرخه قاعدگی متغیر است که در نتیجه سطح پلاسمایی آن به اندازه ۵۰pg/mL در هر فاز فولیکولی تا ۳۵۰–۸۵۰pg/mL در زمان قبل از تخمک‌گذاری تغییر می‌کند (شکل ۱-۴۰).

1- Estrudiol
2- Estrone
3- Estriol
4- Stallion



شکل ۲-۴۰. بیوسنتز و متابولیسم استروژن‌ها و تستوسترون.

استروژن‌های صناعی

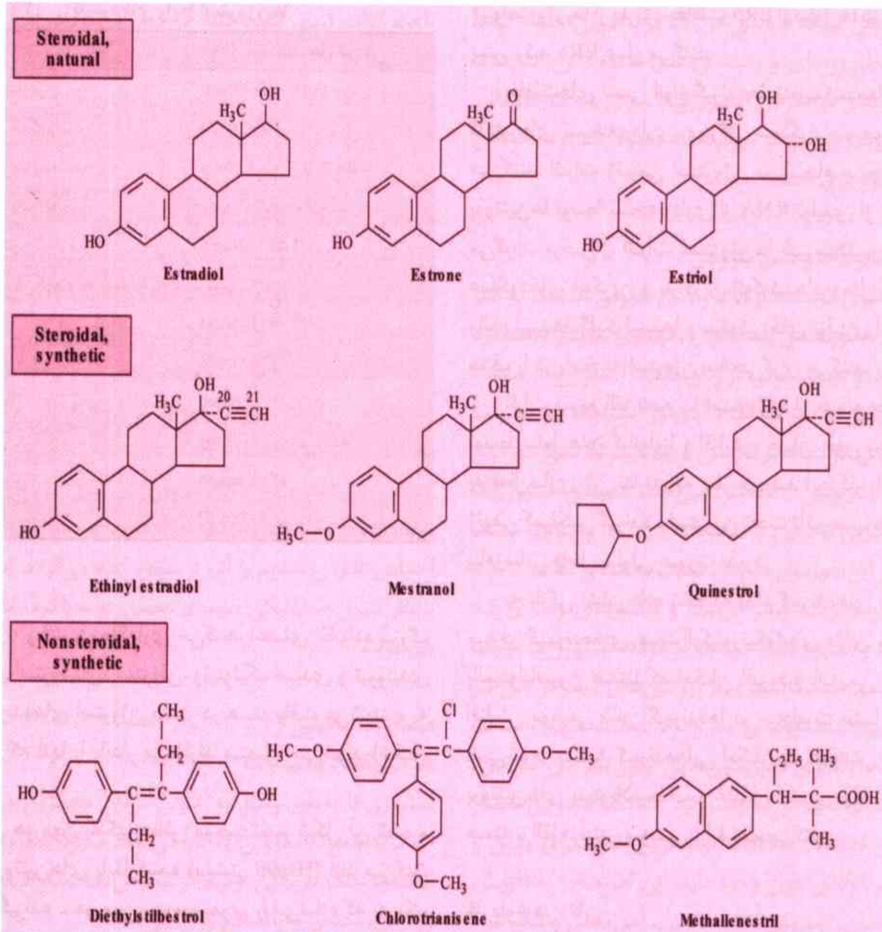
تغییرات شیمیایی مختلفی در استروژن‌های طبیعی انجام گرفته است. مهم‌ترین اثر این تغییرات افزایش قدرت استروژن‌های خوراکی است. برخی از این ساختار در شکل ۳-۴۰ نشان داده شده است و مواردی که کاربرد درمانی دارند در جدول ۱-۴۰ اشاره شده‌اند.

علاوه بر استروژن‌های استروئیدی، ترکیبات مختلف غیر استروئیدی با فعالیت استروژنی نیز ساخته شده و در مصارف بالینی به کار گرفته شده‌اند. این ترکیبات شامل دی‌ان استرول[1]، دی‌اتیل استیل بسترول[2]، بنزسترول[3]، هگزسترول[4]، متسترول[5]، متالنستریل[6] و کلروتریانسن[7] می‌باشند (شکل ۳-۴۰).

فارماکوکینتیک

وقتی این ترکیبات به داخل گردش خون آزاد می‌شوند، استرادیول به‌طور محکم به گلوبولین α_2 (گلوبولین متصل به هورمون جنسی [SHBG]) و با تمایل کمتر به آلبومین می‌چسبد. استروژن متصل، برای انتشار به درون سلول به نسبت غیر قابل دسترس است. بنابراین جزء آزادی است که از نظر فیزیولوژیک فعال است. استرادیول، توسط کبد و سایر بافت‌ها به استرون و استریول تبدیل می‌گردد (شکل ۲-۴۰) و مشتقات ۲- هیدروکسیله و

1- Dienestrol
2- Diethylstillbesterol
3- Benzestrol
4- Hexestrol
5- Methestrol
6- Methallenestril
7- Chlorotriaisene



شکل ۳-۴۰. ترکیبات با فعالیت استروژنی.

متابولیت‌های کونژوگه (که در چربی آن قدر نامحلول هستند که نمی‌تواند فوری از غشاء سلول عبور کنند)، در صفرا ترشح می‌گردند. استرون و استریول تمایل کمی نسبت به گیرنده استروژن دارند. اگرچه کونژوگه‌ها ممکن است در روده به ترکیبات فعال / قابل جذب هیدرولیز شوند. استروژن‌ها در مقادیر کم در شیر نیز ترشح می‌شوند.

از آنجایی که مقدار زیادی از استروژن‌ها و متابولیت‌هایشان در صفرا ترشح می‌شود و از روده بازجذب می‌گردد، (چرخه انتروهپاتیک)، اثرات کبدی استروژن‌های خوراکی، نسبت به اثرات محیطی آنها به نسبت بالاست. چنانچه در زیر اشاره شده‌است، تصور می‌شود اثرات کبدی مسئول عوارض ناخواسته‌ای چون افزایش سنتز فاکتورهای انعقادی و سوبسترای پلاسمایی رنین باشند. اثرات کبدی استروژن را می‌توان با روش‌هایی که از قرارگیری دارو در معرض گذر اول کبدی جلوگیری می‌کنند مانند روش‌های واژینال، پوستی یا تزریقی، به حداقل رساند.

اثرات فیزیولوژیک

A. مکانیسم

استروژن‌های پلاسما در خون و مایع بینابینی به SHBG متصل می‌شوند، در آن جا تجزیه شده، به درون سلول وارد و به گیرنده‌شان متصل می‌شوند. دو ژن که ایزوفرم‌های گیرنده

جدول ۱-۴۰ کاربردهای رایج استروژن‌ها

فرآورده	دوزاژ متوسط جایگزینی
اتینیل استرادیول	۰/۰۰۵-۰/۰۲mg/d
استرادیول میکرونیزه	۱-۲mg/d
استرادیول سایپیونات	۲-۵mg هر ۳ تا ۴ هفته
استرادیول والرات	۲-۲۰mg هفته در میان
استروپیپات	۱/۲۵-۲/۵mg/d
مواد استروژنی کونژوگه، استریفیه یا ترکیبی	
خوراکی	۰/۳-۱/۲۵mg/d
قابل تزریق	۰/۲-۲mg/d
ترانس‌درمال	patch
کینسترول	۰/۱-۰/۲mg در هفته
کلروتریانیزن	۱۲-۲۵mg/d
متالنستریل	۳-۹mg/d

استروژن (α و β)، را رمزگذاری می‌کنند، اعضای خانواده بزرگ گیرنده‌های استروئیدی، استرولی، رتینوئیک اسیدی و تیروئیدی هستند. گیرنده‌های استروژن بیشتر در هسته یافت می‌شوند و به HSPهایی که آنها را پایدار می‌سازند متصل می‌شوند (شکل ۴-۳۹).

اتصال هورمون به گیرنده‌اش موجب تغییر شکل آن شده و آن را از پروتئین‌های پایدارکننده (بیشتر Hsp90) آزاد می‌کند. کمپلکس گیرنده ـ هورمون، هومودیمری را می‌سازد که به یک توالی ویژه نوکلئوتید به نام **عناصر پاسخگوی استروژن**[1] **(EREs)** در پروموتور ژن‌های مختلف متصل شده و نسخه‌برداری آنها را تنظیم می‌کنند. ERE از دو نیمه تشکیل شده است که شبیه به یک برگ شبدر جدا شده با گروه کوچکی از نوکلئوتیدهای جداکننده آرایش یافته‌اند .تداخل یک دیمر گیرنده با ERE نیز علاوه بر اجزای ماشین نسخه‌برداری، شامل تعدادی پروتئین هسته‌ای و تنظیم‌کننده‌ها است. تداخل پیچیده با تنظیم‌کننده‌های مختلف، به نظر می‌رسد که مسئول اثرات بافت‌های خاص به **مدولاتورهای گیرنده استروژن** ($SERM_{-1}$) می‌باشد. این گیرنده همچنین ممکن است به سایر فاکتورهای رونویسی متصل شده و اثرات این فاکتورها به ژن‌های هدف را میانجی‌گری می‌کنند. به طور ویژه، اگرچه ERβ اثرات خود را مستقل از ERα عملی می‌کند. همچنین به عنوان مهارکننده منفی ERα عمل می‌کند. بنابراین اگرچه ERα اثرات تحریک کننده رشد دارد ERβ اثرات ضد رشد دارد، بسیاری از فیتواستروژن‌ها از طریق حفاظت ERβ از سلول‌ها در مقابل اثرات پیش رشد ERa عمل می‌کنند.

غلظت‌های نسبی انواع گیرنده‌ها، تنظیم‌کننده‌های گیرنده و فاکتورهای نسخه‌برداری، ویژگی عملکرد هورمون را تعیین می‌کنند. اثرات ژنومی استروژن سرانجام منجر به سنتز پروتئین‌ها توسط نسخه‌برداری از RNA تولیدی از ژن پاسخگو می‌گردد. برخی از اثرات استروژن‌ها غیرمستقیم هستند که عملکردهای اتوکرین و پاراکرین اتوکوئیدهایی مثل فاکتورهای رشد، لیپیدها، گلیکولیپیدها و سیتوکین‌های تولیدی از سلول‌های هدف را در پاسخ به استروژن میانجی‌گری می‌کنند.

اثرات سریع القا شده با استروژن، از جمله جذب Ca^{2+} توسط سلول‌های گرانولوزا و افزایش جریان خون رحمی، نیازی به فعال‌سازی ژن ندارند. به نظر می‌رسد این کار با اثرات غیر ژنومی کمپلکس گیرنده ـ استروژن تحت تأثیر مسیرهای مختلف پیام‌رسانی داخل سلولی صورت پذیرد.

به تازگی نشان داده شده که تمام گیرنده‌های استروئیدی به‌جز گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی دارای موتیف‌های پالمیتولیاسیون هستند که امکان افزودن آنزیمی پالمیتات و افزایش موضعی شدن گیرنده‌ها در مجاورت غشا پلاسمایی می‌شود. چنین گیرنده‌هایی امکان برهمکنش سیستم با پروتئین‌های سیتوپلاسمیک و غشایی، بدون نیاز به ورود به هسته و القا فرآیند رونویسی، را فراهم می‌کند.

B. بلوغ در زنان

استروژن‌ها برای بلوغ و رشد طبیعی جنین در زنان مورد نیاز هستند. آنها، تکامل واژن، رحم و لوله‌های رحمی را تحریک می‌کنند، همچنین موجب بروز ویژگی‌های ثانویه جنسی می‌گردند. آنها تکامل استروما و رشد مجرای شیری در سینه و بسته‌شدن اپی‌فیز استخوان‌های دراز در هنگام بلوغ را سبب می‌شوند. استروژن‌ها موجب رشد موهای زیر بغل، ناحیه عانه و تغییر توزیع چربی بدن به حالت زنانه می‌شوند. مقادیر زیادتر از آنها نیز موجب تحریک ازدیاد رنگدانه‌ها در پوست می‌گردد که این امر بیشتر در نواحی نوک سینه، آرئول و نواحی تناسلی مشهود است.

C. اثرات بر اندومتر

علاوه بر اثرات رشدی بر عضلات رحم، استروژن‌ها نقش مهمی در رشد لایه‌ای اندومتر دارند. وقتی تولید استروژن با تولید

1- Estrogen response elements (EREs)

پروژسترون طی چرخه قاعدگی در یک فرد طبیعی همراه گردد، خونریزی منظم روده‌ای و رشد لایه‌ای اندومتر رخ می‌دهد. قرارگیری مستمر در معرض استروژن‌ها برای مدت طولانی منجر به هیپرپلازی اندومتر می‌گردد که معمولاً همراه با الگوهای غیرطبیعی خونریزی است.

D. اثرات متابولیک و قلبی عروقی

استروژن‌ها دارای اثرات متابولیک و قلبی عروقی هستند. به نظر می‌رسد آنها به‌طور نسبی پاسخگوی نگهداری ساختار و عملکرد طبیعی پوست و عروق خونی در زنان باشند. استروژن‌ها، سرعت جذب استخوانی را نیز با القاء آپوپتوز استئوکلاست‌ها و با آنتاگونیزه‌کردن اثرات استئوکلاستی و پرواستئوکلاستی هورمون پاراتیروئید و اینترلوکین ـ ۶ کاهش می‌دهند. همچنین استروژن‌ها تولید بافت چربی از لپتین را تحریک می‌کنند و توجیه‌کننده مقادیر بالاتر این هورمون در زنان نسبت به مردان است.

علاوه بر تحریک سنتز آنزیم‌ها و فاکتورهای رشدی که منجر به رشد و تمایز رحم و سینه‌ها می‌گردد، استروژن‌ها موجب تغییر در تولید و عملکرد بسیاری از پروتئین‌های دیگر در بدن نیز می‌گردند. تغییرات متابولیکی به ویژه در کبد مهم هستند، بنابراین مقادیر بالاتری از پروتئین‌هایی چون ترانس کورتین، گلوبولین باندشونده به کورتیکوستروئید (CBG)، گلوبولین متصل به تیروکسین (TBG)، SHBG، ترانسفرین، سوبسترای رنین و فیبرینوژن در گردش خون وجود دارد. این امر منجر به افزایش مقادیر تیروکسین، استروژن، تستوسترون، آهن، مس و سایر مواد در خون می‌گردد.

اثر اختصاصی استروژن‌ها باعث تغییر در ترکیب لیپیدهای پلاسما به صورت افزایش لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)، کاهش اندک لیپوپروتئین‌های با دانسیته کم (LDL) و کاهش مقادیر تام کلسترول پلاسما می‌شود. مقادیر تری‌گلیسیرید در پلاسما افزایش می‌یابد. استروژن‌ها اکسیداسیون کبدی لیپیدهای بافت چربی را به کتون‌ها کاهش و سنتز تری‌گلیسیریدها را افزایش می‌دهند.

E. اثرات بر انعقاد خون

استروژن‌ها، موجب افزایش توانایی انعقاد خون می‌گردند. موارد زیادی از تغییرات بر فاکتورهای مؤثر بر انعقاد خون گزارش شده است که شامل افزایش مقادیر فاکتورهای II، VII، IX و X و کاهش آنتی‌ترومبین III در گردش خون می‌شوند و به‌طور نسبی باعث اثرات کبدی اشاره شده در فوق می‌گردند. افزایش مقادیر پلاسمینوژن و کاهش چسبندگی پلاکت‌ها نیز گزارش شده است (مبحث ضد بارداری‌های هورمونی را ببینید).

F. سایر اثرات

استروژن‌ها سنتز گیرنده‌های پروژسترون را القا می‌کنند. آنها پاسخگوی رفتار استروژنی در حیوانات هستند و ممکن است رفتار و تمایل جنسی را در انسان‌ها نیز تحت تأثیر قرار دهند. تجویز استروژن در اجزاء سیستم مرکزی کنترل‌کننده استرس، باعث تولید هورمون آزادسازی کورتیکوتروپین و فعالیت سیستم سمپاتیک می‌گردد، بنابراین کاهش سطح استروژن با احساس رضایت در خانم‌ها همراه است. همچنین استروژن، موجب تسهیل در نشت مایع داخل عروقی به فضای خارج سلولی و تولید ادم می‌شود که در نتیجه کاهش حجم پلاسما، موجب احتباس جبرانی سدیم و آب از سوی کلیه می‌گردد. استروژن‌ها باعث کنترل سمپاتیکی سیستم عصبی در عملکرد عضله صاف می‌شوند.

مصارف بالینی*

A. هیپوگونادیسم اولیه

استروژن‌ها به‌طور وسیع به عنوان درمان جایگزین در بیماران مبتلا به کمبود استروژن به کار می‌روند. کمبود استروژن ممکن است به علت نارسایی اولیه در تکامل تخمدان‌ها، یائسگی زودرس، اختگی یا یائسگی روی می‌دهد.

درمان هیپوگونادیسم اولیه معمولاً در سنین ۱۳-۱۱ سالگی برای تحریک تکامل ویژگی‌های ثانویه جنسی و قاعدگی، تحریک رشد مطلوب، جلوگیری از پوکی استخوان و جلوگیری از عواقب روانی بلوغ دیررس و کمبود استروژن شروع می‌شود. در درمان سعی می‌شود از فیزیولوژی بلوغ تقلید شود. این درمان با دوزهای کمی از استروژن (۰/۳ میلی‌گرم استروژن کونژوگه یا ۱۰-۵ میکروگرم اتینل استرادیول) در روزهای ۲۱-۱ هر ماه شروع می‌شود و به آرامی تا دوزهای بزرگسالان افزایش می‌یابد و سپس تا سن یائسگی (تقریباً ۵۱ سالگی) این درمان نگهدارنده ادامه می‌یابد. پروژستین هم بعد از اولین خونریزی رحمی اضافه می‌شود. وقتی رشد کامل شد، درمان طولانی مدت، بیشتر شامل تجویز همزمان استروژن‌ها و پروژستین‌ها با دوز بزرگسالان است.

* استفاده از استروژن‌ها در پیشگیری از بارداری در همین فصل توضیح داده شده است.

B. هورمون درمانی بعد از یائسگی

علاوه بر علائم و نشانه‌های متعاقب توقف عملکرد طبیعی تخمدان (از جمله قطع قاعدگی، علایم وازوموتور، اختلال خواب و آتروفی ژنیتال)، تغییرات طولانی مدتی به‌وجود می‌آید که سلامتی و احساس رضایت زنان یائسه را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از جمله این تغییرات تسریع در تحلیل استخوان است که ممکن است منجر به شکستگی‌های مهره، لگن و مچ شود و تغییرات چربی، که ممکن است روند بیماری‌های آترواسکلروتیک قلبی عروقی را در زنان یائسه تسریع بخشد. اثرات استروژن‌ها بر استخوان به‌طور وسیع مطالعه شده است و اثرات محرومیت از هورمون نیز به خوبی مشخص شده است. هر چند نقش استروژن‌ها و پروژستین‌ها در ایجاد و جلوگیری از بیماری قلبی و عروقی که باعث ۳۵۰/۰۰۰ مرگ و میر در سال و سرطان پستان که سبب ۳۵/۰۰۰ مرگ و میر در سال می‌گردد، به خوبی مشخص نشده است.

هنگامی که عملکرد طبیعی تخمک‌گذاری از بین رفته و میزان استروژن بعد از یائسگی، برداشتن تخمدان یا نارسایی تخمدان نابالغ افت می‌کند، افزایش سریعی در غلظت‌های کلسترول و LDL پلاسما ایجاد می‌شود، در حالی که گیرنده‌های LDL کاهش می‌یابند. HDL کمتر تحت تأثیر قرار می‌گیرد و مقادیر آن به اندازه مردان بالا می‌ماند. سطح VLDL و تری‌گلیسیرید نیز نسبتاً بی‌تأثیر از آن هستند. از آنجایی که اختلالات قلبی عروقی موجب مرگ و میر در این گروه سنی می‌گردد، تعیین احتمال خطر این اختلالات اهمیت تصمیم‌گیری برای هورمون درمانی جایگزین[1] (HRT)، انتخاب و نوع هورمون تجویزی را مشخص می‌سازد. درمان جایگزین استروژن اثر مفیدی روی لیپیدها و لیپوپروتئین‌های موجود در گردش خون دارد. قبلاً تصور می‌شد که انفارکتوس میوکارد را حدود ۵۰٪ و حملات مغزی شدید را تا ۴۰٪ کاهش دهد. هرچند که ارزش این یافته‌ها به تازگی با نتایج یک مطالعه وسیع از پروژه WHI[2] که نشان داد هیچ فایده‌ای در درمان با استروژن به‌علاوه پرژوستین در بیماران قبل و بعد از یائسگی وجود ندارد، از بین رفت. در واقع ممکن است افزایش اندکی هم در مشکلات قلبی عروقی و سرطان پستان در زنانی که درمان جایگزین دریافت می‌کنند، ایجاد شود. البته جالب این جاست که اثر محافظت‌کنندگی در برابر سرطان کولون مشاهده شده است. اگرچه توصیه‌های بالینی جدید، هورمون درمانی را در زنان یائسه پیشنهاد نمی‌کند، اما اعتبار گزارش WHI زیر سؤال رفته است. در صورتی که درمان بلافاصله بعد از یائسگی شروع شده و برای هفت سال اول داده شود، هیچ موردی از افزایش خطر سرطان پستان وجود نداشته است در حالی‌که خطر قلبی عروقی بستگی به میزان آترواسکلروز در هنگام شروع درمان دارد. به‌کارگیری استروژن و ترانس‌درمال یا واژینال، به دلیل عبور دارو از گردش خون کبدی، ممکن است خطر قلبی عروقی را کاهش دهد. زنان با یائسگی زودهنگام حتماً باید مورد درمان هورمونی قرار گیرند.

در سایر مطالعات جدید، اثر محافظت‌کنندگی استروژن درمانی در برابر بیماری آلزایمر مشاهده شده است. اما بسیاری از مطالعات این نتایج را تأیید نمی‌کنند.

پروژستین‌ها، اثرات استروژن بر LDL و HDL را به میزان متفاوتی آنتاگونیزه می‌کنند، اگرچه مطالعه‌ای نشان داد که افزودن پروژستین به استروژن درمانی، اثری بر خطر قلبی عروقی ندارد.

کنترل مناسب بیماران یائسه محتاج ارزیابی دقیق علایم آنها و در نظر گرفتن سن و وجود (یا خطرات) بیماری قلبی عروقی، پوکی استخوان، سرطان پستان و سرطان اندومتر می‌باشد. به خاطر داشته باشید که اثرات هورمون‌های گونادی بر هر کدام از این اختلالات، هدف از درمان و خطرات درمان باید ارزیابی شده و برای بیمار توضیح داده شود.

اگر علت مهم‌تر کاربرد این درمان، گرگرفتگی و اختلالات خواب باشد، درمان با پایین‌ترین دوز استروژن تنها برای رفع علایم توصیه می‌شود و درمان فقط برای دوره زمانی کوتاهی نیاز است و باید از خطرات محتمل سرطان پستان جلوگیری شود. در زنانی که تحت جراحی برداشتن رحم قرار گرفته‌اند، استروژن‌ها به تنهایی به صورت ۵ روز در هفته یا مداوم می‌توانند داده شوند، چون دیگر به وجود پروژستین‌ها برای کاستن خطر هیپرپلازی و سرطان اندومتر نیازی نیست. به طور کلی گرگرفتگی، تعریق، ضعف، التهاب و آتروفی واژن با استروژن‌ها محو می‌شود و بسیاری از بیماران احساس خوشایندی را تجزیه می‌کنند و افسردگی و سایر حالات روانی نیز بهبود می‌یابد.

نقش استروژن‌ها در جلوگیری و درمان پوکی استخوان به دقت مطالعه شده است (فصل ۴۲ را ببینید). مقدار استخوان موجود در بدن یک فرد جوان فعال در دهه سوم زندگی در اوج است و در مردان و زنان در سن میانسالی به سرعت شروع به کاهش می‌کند. پیشرفت پوکی استخوان نیز به مقدار استخوان موجود در شروع این مرحله، به جذب ویتامین D و کلسیم و به میزان فعالیت فیزیکی بستگی دارد. بیشترین خطر پوکی استخوان در افراد سیگاری لاغر، غیرفعال و دارای جذب کلسیم

1- Hormonal replacement therapy
2- Woman's Health Initiative

پایین هستند و تاریخچه خانوادگی پوکی استخوان، است. افسردگی نیز عامل خطر مهمی در پیشرفت پوکی استخوان در زنان است.

استروژن‌ها باید در کم‌ترین برای رفع علائم به کار برده شود. زنانی که رحم آنها برداشته نشده است، بهتر است استروژن در ۲۵-۲۱ روز اول هر ماه برای آنها تجویز شود. دوز پیشنهادی استروژن، ۰/۳-۱/۲۵mg/d استروژن کونژوگه یا ۰/۰۱-۰/۰۲mg/d اتینیل استرادیول است. دیده شده که دوزها در میانه‌های این محدوده بیشترین تأثیر را در پیشگیری از وقوع کاهش تراکم استخوان در افراد یائسه دارند. از این دیدگاه، مهم است که برای داشتن بیشترین اثر، درمان باید به سرعت بعد از یائسگی شروع شود. در این بیماران و سایر کسانی که استروژن دریافت نمی‌کنند، مکمل کلسیم به صورت روزانه تا ۱۵۰۰mg مفید می‌باشد.

بیمارانی که در معرض خطر کمتری برای پوکی استخوان قرار دارند و فقط دچار واژینیت آتروفیک هستند، می‌توانند با فرآورده‌های موضعی درمان شوند. تجویز واژینال در درمان علایم ادراری این بیماران نیز مفید است ولی باید توجه شود، هر چند تجویز موضعی استروژن‌ها راهی برای فرار از اثر گذر اول کبدی است (بنابراین از برخی عوارض ناخواسته کاسته می‌شود)، امّا آنها تقریباً به‌طور کامل به داخل گردش خون جذب می‌شوند و از این فرآورده‌ها باید به صورت دوره‌ای استفاده شود.

همان طور که در ادامه بیان می‌شود، تجویز استروژن، خطر ابتلا به سرطان اندومتر را افزایش می‌دهد. تجویز یک عامل پروژسترونی همراه استروژن از هیپرپلازی اندومتر جلوگیری کرده و خطر ابتلا به سرطان اندومتر را کاهش می‌دهد. هنگامی که استروژن در ۲۵ روز اول ماه داده شده و پروژستین (مدروکسی پروژسترون) (۱۰mg/d)، در روزهای ۱۴-۱۰ به آن افزوده می‌شود، احتمال خطر نصف در افرادی است که HRT نمی‌گیرند. در این رژیم، برخی زنان در پی قطع استروژن درمانی دچار برگشت علایم می‌گردند که در این بیماران استروژن را به‌طور مداوم می‌توان تجویز نمود. اگر پروژستین موجب آرام‌بخشی زیاد و سایر عوارض ناخواسته شود، دوز آن را می‌توان به ۲/۵-۵mg به مدت ۱۰ روز از چرخه (با افزایش اندکی در خطر هیپرپلازی اندومتر) کاهش داد. این رژیم معمولاً همراه با خونریزی در آخر هر چرخه است. برخی خانم‌ها دچار سردردهای میگرنی در روزهای آخر چرخه می‌شوند. استفاده از رژیم استروژن مداوم اغلب از این اتفاقات جلوگیری می‌کند زنانی که خونریزی دوره‌ای برای آنها به وجود می‌آید، به جای درمان متناوب باید از درمان مداوم استفاده کنند. درمان روزانه با ۰/۶۲۵mg استروژن کونژوگه و ۲/۵-۵mg مدروکسی پروژسترون، خونریزی دوره‌ای را حذف، علایم وازوموتور را کنترل، از واژینیت آتروفیک جلوگیری و تراکم استخوان را حفظ می‌کند و موجب کاهش در LDL و افزایش غلظت HDL نیز می‌گردد. بیوپسی در این زنان آتروفی اندومتر را نشان می‌دهد. نزدیک به نیمی این بیماران دچار قطع خونریزی در اولین ماهها درمان می‌گردند. ۸۰-۷۰ درصد افراد بعد از ۴ ماه دچار آمنوره شده و مدت‌ها همین روال باقی می‌ماند. عیب مهم درمان مداوم، این است که اگر بعد از چند ماه اول خونریزی اتفاق بیفتد، بیوپسی رحم لازم است.

چنان‌که قبلاً ذکر شد، استروژن‌ها را می‌توان به صورت واژینال یا جلدی تجویز نمود. وقتی استروژن‌ها از این راه‌ها داده می‌شوند، گذر اول کبدی حذف شده و نسبت اثرات کبدی به اثرات محیطی کاهش می‌یابد.

در بیمارانی که استروژن درمانی در آنها ممنوع است، مانند مبتلایان به تومورهای حساس به استروژن، رهایی از علایم وازوموتور را می‌توان با مصرف کلونیدین از بین برد.

C. سایر کاربردها

از تجویز همزمان استروژن‌ها با پروژستین می‌توان در سرکوب تخمک‌گذاری در بیماران مبتلا به دردهای شدید قاعدگی، هیرسوتیسم و آمنوره ناشی از ترشح بیش از حد آندروژن‌ها از تخمدان، استفاده نمود. در صورت نیاز به سرکوب بیشتر می‌توان از قرص‌های ضد بارداری که شامل ۵۰mcg استروژن هستند یا ترکیب دوز پایین استروژن با GnRH، استفاده نمود.

عوارض جانبی

عوارض جانبی، با شدت متغیر در استروژن درمانی گزارش شده است. بیشتر اثرات ناخواسته ترکیب ضدبارداری‌های هورمونی نیز مرتبط با محتوای استروژنی آنها گزارش شده است. این موارد در مطالب بعدی بحث شده است.

A. خونریزی رحمی

استروژن درمانی، دلیل مهمی در ایجاد خونریزی رحمی بعد از یائسگی است. متأسفانه خونریزی واژینال در این دوره از زندگی می‌تواند به دلیل سرطان اندومتر نیز باشد. برای جلوگیری از این سردرگمی، بیماران باید به‌طور دوره‌ای با کمترین دوز ممکن استروژن مورد درمان قرار گیرند؛ چون اگر خونریزی به این دلیل باشد در مدت زمان قطع دارو خونریزی با شدت بیشتری رخ

می‌دهد. همان‌طور که در بالا اشاره شد، با تجویز یک عامل پروژستینی همراه استروژن در هر چرخه می‌توان از هیپرپلازی اندومتر جلوگیری کرد.

B. سرطان

ارتباط استروژن درمانی با سرطان هنوز هم موضوع پژوهش‌های بالینی می‌باشد. اگرچه عوارض جانبی استروژن درمانی در کوتاه مدت بر شیوع سرطان پستان به‌طور مشخص دیده شده است، اما ممکن است در طولانی‌مدت افزایش اندکی در شیوع این تومور اتفاق بیفتد. با وجود این‌که عامل خطر کوچک است (۱/۲۵) ولی تأثیر آن زیاد است، چراکه این سرطان در ۱۰ درصد زنان اتفاق می‌افتد و افزودن پروژسترون موجب محافظت در برابر آن نمی‌شود. پژوهش‌ها نشان می‌دهند که به دنبال برداشتن یک پستان به دلیل سرطان، شانس بروز بدخیمی در پستان مقابل در زنان تحت درمان با تاموکسیفن (آگونیست نسبی آندروژن) نسبت به گروه شاهد، به میزان ۳۵ درصد کاهش می‌یابد. همچنین این مطالعات نشان داده‌اند که تاموکسیفن در بیشتر بیماران به خوبی تحمل شده و بر روی چربی‌های پلاسمایی اثراتی شبیه استروژن دارد و از کاهش ماده معدنی استخوان پیشگیری می‌کند. مطالعاتی در تعیین اثربخشی احتمالی تاموکسیفن و رالوکسیفن در زنان یائسه‌ای که در معرض خطر سرطان پستان هستند، نشان داده که این داروها خطر را برای مدت ۵ سال کاهش می‌دهند. مطالعه جدیدی نشان می‌دهد که HRT بعد از یائسگی بر اثر استروژن‌ها به علاوه پروژستین‌ها موجب تکثیر بیشتر سلول‌های اپی‌تلیال پستان و تراکم افزایش یافته این سلول‌ها در مقایسه با استروژن به تنهایی و یا بدون درمان می‌گردد. علاوه بر این، استروژن‌ها به همراه پروژستین‌ها، موجب تکثیر سلول‌های پستان محدود به واحد مجرا ـ لوبولی انتهایی می‌گردند که جایگاه مهمی برای پیشرفت سرطان پستان است. بنابراین مطالعه بیشتری لازم است تا ارتباط احتمالی بین پروژستین‌ها و خطر سرطان پستان را ارزیابی نماید.

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که خطر سرطان اندومتر در بیمارانی که به تنهایی از استروژن‌ها استفاده می‌کنند افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد که این خطر با دوز و طول مدت درمان تغییر یابد: به‌طوری که در بیمارانی که دوزهای بالاتری از استروژن را در مدت ۵ سال یا بیشتر استفاده کرده‌اند در برابر کسانی که دوزهای پایین‌تر در مدت زمان کمتری را مصرف کرده‌اند، ۱۵ برابر بیشتر است. نتیجه آن که، مصرف همزمان با پروژستین از این افزایش خطر جلوگیری کرده و در واقع می‌تواند شیوع سرطان اندومتر را از حالت عادی نیز کمتر کند.

گزارش‌هایی از آدنوکارسینومای واژن نیز در زنان جوانی که مادران آنها قبلاً تحت درمان طولانی‌مدت با دوزهای بالای دی اتیل استیل بسترول در اوایل بارداری قرار داشته‌اند، وجود دارد. این سرطان‌ها بیشتر در سنین ۴۴-۱۴ سالگی بروز می‌کند. شیوع این مورد کمتر از یک در ۱۰۰۰ بوده و نمی‌توان رابطه قطعی علت و معلولی را مطرح نمود. به هر حال خطر ناباروری، بارداری نابجا و زایمان زودرس نیز افزایش می‌یابد. اکنون مشخص شده است که مصرف دی‌اتیل استیل بسترول طی بارداری هیچ کاربردی ندارد و باید از مصرف آن خودداری کرد. هنوز مشخص نیست که آیا سایر استروژن‌ها هم اثر مشابهی دارند یا این الگو فقط مربوط به دی اتیل استیل بسترول است. این دارو باید فقط در درمان سرطان (مانند پروستات) یا به عنوان داروی ضدبارداری بعد از مقاربت[1] مصرف شود (ادامه مطلب را ببینید).

C. سایر اثرات

تهوع و درد پستان شایع است و با مصرف کمترین دوز مؤثر استروژن به حداقل می‌رسد. افزایش رنگدانه‌ها نیز اتفاق می‌افتد. استروژن درمانی، افزایش تناوب سردردهای میگرنی، کلستاز، بیماری‌های صفراوی و افزایش فشارخون نیز با استروژن درمانی مرتبط است.

موارد منع مصرف

استروژن‌ها نباید در بیماران مبتلا به نئوپلاسم‌های وابسته به استروژن مثل سرطان اندومتر و آنهایی که در معرض خطر بالایی از سرطان پستان قرار دارند، استفاده شود. در مواردی چون خونریزی‌های ناشناخته دستگاه تناسلی، بیماری‌های کبدی یا تاریخچه اختلالات ترومبوآمبولی باید از مصرف آنها خودداری کرد. به علاوه، مصرف استروژن‌ها در افراد به شدت سیگاری ممنوع است.

فرآورده‌ها و مقدار مصرف

دوز فرآورده‌های طبیعی و صناعی در جدول ۱-۴۰ درج شده است. اگرچه تمام استروژن‌ها تقریباً اثرات هورمونی مشابهی ایجاد می‌کنند، قدرت آنها با نوع دارو و روش تجویز آن فرق می‌کند. مطابق موارد مذکور، استرادیول فعال‌ترین استروژن درون‌زاد است و بیشترین تمایل را برای گیرنده‌های استروژنی

1- Morning after

دارد، هر چند اثر متابولیت‌های آن، استرون و استریول، بر رحم ضعیف است.

برای داشتن اثر سرکوب گونادوتروپین، فرآورده‌های خوراکی استروژن نسبت به فرآورده‌های داخل جلدی، اثر بیشتری بر میزان SHBG، CBG موجود در گردش خون و برخی پروتئین‌های دیگر کبدی مثل آنژیوتانسینوژن دارند. از فرآورده‌های پوستی برای جلوگیری از این اثر استفاده می‌شود، وقتی ۵۰-۱۰۰mcg استرادیول از راه داخل جلدی تجویز می‌شود، اثراتی شبیه ۱/۲۵mg-۰/۶۲۵ استروژن کونژوگه خوراکی بر غلظت‌های گونادوتروپین، اندومتر و اپی‌تلیوم واژن دارد. به علاوه، فرآورده‌های داخل جلدی استروژن، غلظت‌های سوبسترای رنین، CBG و TBG را به‌طور مشهود افزایش نمی‌دهند و تغییرات اختصاصی در لیپیدهای سرم ایجاد نمی‌کنند. فرآورده‌های خوراکی ترکیبی حاوی ۰/۶۲۵mg استروژن کونژوگه و ۲/۵mg مدروکسی پروژسترون استات برای درمان جایگزین در یائسگی، در دسترس است. قرص‌های حاوی ۰/۶۲۵mg استروژن کونژوگه و ۵mg مدروکسی پروژسترون استات نیز به صورت کمکی با استروژن کونژوگه مصرف می‌شوند. استروژن به تنهایی در روزهای ۱۴-۱ و به صورت ترکیب با پروژستین در روزهای ۲۸-۱۵ تجویز می‌شود.

پروژستین‌ها

پروژستین‌های طبیعی: پروژسترون

پروژسترون، مهم‌ترین پروژستین در انسان‌هاست و علاوه بر داشتن اثرات مهم هورمونی، به عنوان پیش‌ساز استروژن‌ها، آندروژن‌ها و استروئیدهای آندروکورتیکال نیز مصرف می‌شود. این هورمون در تخمدان، بیضه و آدرنال از کلسترول موجود در گردش خون ساخته می‌شود. مقادیر زیادی از آن نیز، طی بارداری در جفت سنتز و رها می‌گردد.

در تخمدان، پروژسترون ابتدا در جسم زرد تولید می‌گردد. در مردان به‌طور طبیعی، روزانه ۵mg-۱ پروژسترون ترشح می‌گردد که موجب می‌شود سطوح پلاسمایی آن در حدود ۰/۰۳mcg/dL باشد. این میزان در زنان، طی فاز فولیکولار چرخه (هنگامی که فقط چند میلی‌گرم پروژسترون روزانه ترشح می‌شود) فقط اندکی بالاتر است. طی فاز لوتئینی میزان پلاسمایی آن در محدوده بین ۰/۵mcg/dL تا بیش از ۲mcg/dL قرار می‌گیرد (شکل ۱-۴۰) سپس مقادیر پلاسمایی پروژسترون افزایش می‌یابد و در سه ماهه سوم بارداری به اوج خود می‌رسد.

پروژستین‌های صناعی

ترکیبات پروژسترونی مختلفی ساخته شده‌اند. برخی از آنها از راه خوراکی فعال هستند، گروه مشابهی از ترکیبات نیستند و همه آنها با پروژسترون در یک یا چند مورد اختلاف دارند. در جدول ۲-۴۰ برخی از این ترکیبات و اثرات آنها لیست شده است. به‌طور کلی، ترکیبات ۲۱ کربنه (هیدروکسی پروژسترون، مدروکسی پروژسترون، مژسترول و دی‌متیسترون) از نظر فارماکولوژیکی و شیمیایی با پروژسترون ارتباط نزدیکی دارند. گروه تازه‌ای از پروژستین‌های صناعی نسل سوم تولید شده‌اند که بیشتر به عنوان ترکیبات ضدبارداری‌های خوراکی هستند. این ترکیبات استروئیدی "۱۹ ـ نور، ۱۳ ـ اتیل" از جمله شامل دزوژسترل[1] (شکل ۴-۴۰)، ژستودن[2] و نورژستیمات[3] است. فعالیت آندروژنی آنها کمتر از پروژستین‌های صناعی قبلی است.

فارماکوکینتیک

پروژسترون متعاقب تجویز از هر روش، فوری جذب می‌شود. نیمه عمر آن در پلاسما حدود ۵ دقیقه است و مقدار کمی از آن در چربی بدن به صورت گذرا ذخیره می‌گردد. پروژسترون تقریباً به‌طور کامل، طی عبور اول کبدی متابولیزه می‌شود و به این دلیل وقتی فرمولاسیون خوراکی آن مصرف شود کاملاً بی‌اثر می‌گردد. هر چند فرآورده‌های با دوز بالاتر و میکرون شده پروژسترون اثرات کافی پروژستینی را، فراهم ساخته‌اند.

در کبد، پروژسترون به پرگنان دیول متابولیزه می‌گردد و با گلوکورونیک اسید کونژوگه شده و در ادرار به‌صورت پرگنان دیول گلوکورونید ترشح می‌شود. میزان پرگنان دیول در ادرار به عنوان شاخص ترشح پروژسترون استفاده می‌گردد. اندازه‌گیری این شاخص بسیار مفید است، هر چند پروژسترون ترشح شده‌ای که به این ترکیب تبدیل شده است در روزها و افراد مختلف متفاوت است. علاوه بر پروژسترون، 20α و 20β- هیدروکسی پروژسترون (20α و 20β- هیدروکسی -۴- پرگنن -۳- اون) نیز یافت شده است. این ترکیبات حدود یک پنجم فعالیت پروژستینی پروژسترون را در انسان‌ها و سایر گونه‌ها از خود نشان می‌دهند. نقش فیزیولوژیکی آنها کم است، اما 20α- هیدروکسی پروژسترون به میزان زیادی در برخی گونه‌ها تولید شده و ممکن است از نظر زیستی اهمیت داشته باشد.

روش معمول تجویز و طول مدت اثر پروژستین‌های صناعی در جدول ۲-۴۰ آمده است. بیشتر این عوامل به‌طور وسیعی به

1- Desogestrel　2- Gestodene
3- Norgostimate

جدول ۲-۴۰ خصوصیات برخی عوامل پروژستینی

	روش استفاده	طول اثر	فعالیت‌ها[۱]				
			استروژنی	آندروژنی	ضداستروژنی	ضدآندروژنی	آنابولیک
پروژسترون و مشتقات							
پروژسترون	داخل عضلانی	۱ روز	–	–	+	–	–
هیدروکسی پروژسترون کاپروات	داخل عضلانی	۱۴-۸ روز	sl	sl	–	–	–
مدروکسی پروژسترون استات	عضلانی-خوراکی	قرص: ۳-۱ روز تزریقی: ۱۲-۴ هفته	–	+	+	–	–
مژسترول استات	خوراکی	۳-۱ روز	–	+	–	+	–
مشتقات ۱۷- اتینیل تستوسترون							
دی‌متیسترون	خوراکی	۳-۱ روز	–	–	sl	–	–
مشتقات ۱۹- نور تستوسترون							
دزوژسترل	خوراکی	۳-۱ روز	–	–	–	–	–
نوراتیندرل	خوراکی	۳-۱ روز	+	–	–	–	–
لاینسترنول[۲]	خوراکی	۳-۱ روز	+	+	–	–	+
نوراتیندرون	خوراکی	۳-۱ روز	sl	+	+	–	+
نوراتیندرون استات	خوراکی	۳-۱ روز	sl	+	+	–	+
اتینودیول دی‌استات	خوراکی	۳-۱ روز	sl	+	+	–	–
L- نورژسترول[۲]	خوراکی	۳-۱ روز	–	+	+	–	+

۱. تفسیر: + = فعال، – = غیرفعال، sl= کمی فعال. فعالیت‌های گزارش شده در برخی گونه‌ها از نقاط پایانی متفاوتی استفاده می‌کنند و ممکن است در انسان قابل استفاده نباشند.

۲. در دسترس نیست.

محصولات غیرفعالی که بیشتر از ادرار دفع می‌شوند متابولیزه می‌گردند.

اثرات فیزیولوژیک

A. مکانیسم

مکانیسم عمل پروژسترون شبیه سایر هورمون‌های استروئیدی است. (که در بالا به‌طور مفصل بیان شد)، پروژستین‌ها به داخل سلول وارد می‌شوند به گیرنده‌های پروژسترونی که بین هسته و سیتوپلاسم قرار دارند، متصل می‌گردند. کمپلکس لیگاند-گیرنده به یک جزء پاسخگوی پروژسترون (PRE)[1] برای فعال‌کردن نسخه‌برداری از ژن متصل می‌شود. به نظر می‌رسد این جزء پاسخگوی پروژسترون شبیه جزء پاسخگوی کورتیکواستروئید باشد و این ویژگی پاسخگویی، وابسته به گیرنده‌ای است که در سلول وجود دارد (همان طور که به سایر تنظیم‌کننده‌های گیرنده اختصاصی سلول و فاکتورهای مداخله‌گر در نسخه‌برداری وابسته است). کمپلکس پروژسترون-گیرنده، قبل از اتصال به DNA دیمر تشکیل می‌دهد و شبیه گیرنده استروژن، می‌تواند یک هترودیمر یا هومودیمر با ۲ ایزوفرم A و B باشد. این ایزوفرم‌ها با قطعه‌قطعه‌شدن فرعی همان ژن ایجاد می‌شوند.

B. اثرات پروژسترون

پروژسترون، اثر کمی بر متابولیسم پروتئین دارد و فعالیت لیپوپروتئین لیپاز را تحریک می‌کند و به نظر می‌رسد به نفع رسوب چربی باشد. اثرات آنها بر متابولیسم کربوهیدرات مشهودتر است. پروژسترون سطح پایه انسولین و پاسخ انسولین به گلوکز را افزایش می‌دهد. هیچ تغییر آشکاری در تحمل به کربوهیدرات‌ها وجود ندارد. در کبد، پروژسترون، موجب ذخیرهٔ گلیکوژن می‌گردد که شاید به علت تسهیل اثر انسولین باشد. پروژسترون کتوژنز را هم تسریع می‌کند.

1- Progestrone response element

پروژسترون، می‌تواند با آلدوسترون بر سر گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی در لوله‌های کلیوی رقابت کرده و سبب کاهش بازجذب Na^+ گردد که این امر موجب افزایش ترشح آلدوسترون از قشر آدرنال می‌گردد (مثلاً، در بارداری). پروژسترون دمای بدن را در انسان‌ها افزایش می‌دهد. مکانیسم این اثر شناخته نشده است، اما حدس زده می‌شود که در تغییر مراکز تنظیم‌کننده دما در هیپوتالاموس نقش داشته باشد. پروژسترون عملکرد مراکز تنفسی را هم تغییر می‌دهد. پاسخ تنفس به CO_2 با پروژسترون افزایش می‌یابد در حالی که پروژستین‌های صناعی دارای گروه اتینیل، فاقد اثرات تنفسی هستند. این امر منجر به کاهش قابل اندازه‌گیری در فشار شریانی و حبابچه‌ای PCO_2 طی بارداری و در فاز لوتئینی چرخه قاعدگی می‌شود. پروژسترون و استروئیدهای وابسته نیز اثرات افسرده‌کننده و خواب‌آوری بر مغز دارند.

پروژسترون، مسئول تکامل آلوئولوبولار سیستم ترشحی در پستان است و همچنین در افزایش ناگهانی LH قبل از تخمک‌گذاری شرکت می‌کند و سبب بلوغ و تغییرات ترشحی در اندومتر می‌گردد که به دنبال آنها تخمک‌گذاری اتفاق می‌افتد (شکل ۱-۴۰).

پروژسترون، سطوح پلاسمایی بسیاری از اسید آمینه‌ها را کاهش می‌دهد که منجر به افزایش دفع نیتروژن ادراری می‌گردد. این امر موجب القاء تغییراتی در ساختار و عملکرد شبکه اندوپلاسمی صاف در حیوانات آزمایشگاهی می‌شود.

اثرات دیگر پروژسترون و آنالوگ‌های آن در بخش ضدبارداری‌های هورمونی توضیح داده می‌شود.

C. پروژستین‌های صناعی

آنالوگ‌های ۲۱- کربنه پروژسترون، احتباس سدیم ناشی از آلدوسترون را آنتاگونیزه می‌کند (مطالب فوق را ببینید). بقیه ترکیبات (عوامل نسل سوم ۱۹- نورتستوسترون)، تغییراتی در استرومای اندومتر ایجاد می‌کنند که در حیوانات آزمایشگاهی دیگر قادر نیست از بارداری حمایت کند؛ ولی مهارکننده‌های گونادوتروپین مؤثرتر بوده ممکن است حداقل فعالیت استروژنی و آندروژنی یا آنابولیکی را داشته باشد (جدول ۲-۴۰، شکل ۴-۴۰). گاه از آنها به عنوان "آندروژن‌های تأخیری" یاد می‌شود. پروژستین‌های بدون اثر آندروژنی شامل دزوژسترل، نورژستیمات و ژستودن است. دو ترکیب اول، در ترکیب با اتینیل استرادیول به عنوان ضدبارداری خوراکی (جدول ۳-۴۰) در ایالات متحده به کار می‌رود. ضدبارداری‌های خوراکی شامل پروژستین‌ها، سیپروترون استات (یکی آنتی‌آندروژن) در ترکیب با اتینیل استرادیول در ایالات متحده در دست بررسی هستند.

کاربردهای بالینی پروژستین‌ها

A. کاربردهای درمانی

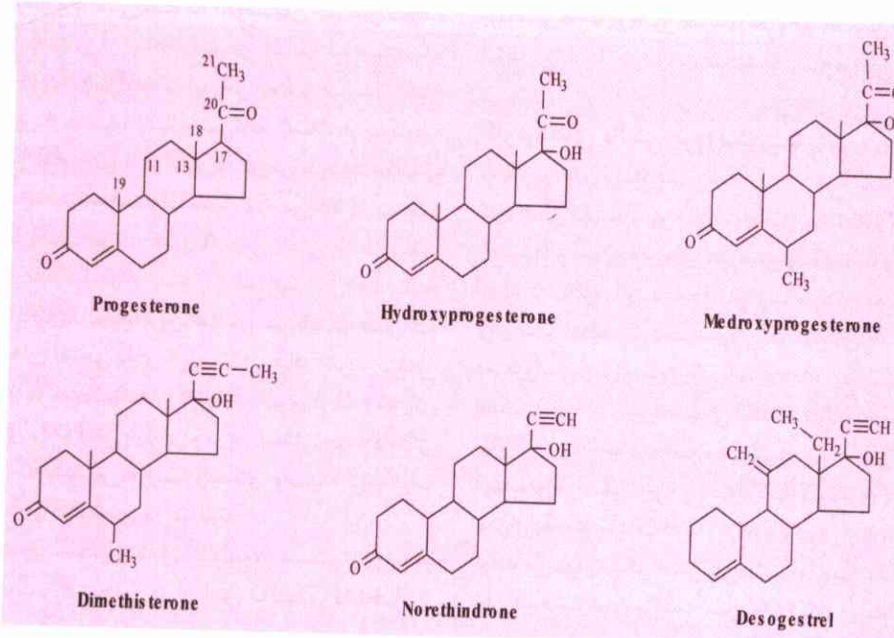
کاربردهای مهم هورمون‌های پروژستینی در HRT (مطالب فوق را ببینید) و ضدبارداری‌های هورمونی (مطالب بعدی را ببینید) است. به علاوه، آنها در ایجاد سرکوب طولانی مدت تخمدان برای سایر اهداف مفید است. وقتی در دوزهای بالای تزریقی (مدروکسی پرژوسترون استات ۱۵۰mg به صورت داخل عضلانی هر ۹۰ روز) به تنهایی استفاده شوند، تخمک‌گذاری را طولانی کرده و موجب آمنوره می‌شوند. این درمان در هنگام دیسمنوره، اندومتریوز و اختلالات خونریزی که در آنها استروژن‌ها منع مصرف دارند و برای جلوگیری از بارداری، به کار گرفته می‌شود. مشکل اصلی این رژیم دارویی طولانی‌بودن زمان مورد نیاز برای برگشت عمل تخمک‌گذاری بعد از توقف درمان در برخی بیماران است. این رژیم در بیمارانی که قصد بارداری در آینده نزدیک دارند نباید استفاده شود. رژیم‌های مشابه، گرگرفتگی را در برخی زنان یائسه برطرف می‌کند و در صورت ممنوع‌بودن استروژن درمانی، می‌توان از آن استفاده نمود.

مدروکسی پروژسترون استات، ۲۰mg-۱۰ به‌طور خوراکی دو بار در روز یا به صورت داخل عضلانی $100 mg/m^2$ هر ۲-۱ هفته، از خونریزی ماهیانه جلوگیری خواهد کرد، اما موجب توقف در بلوغ زودرس استخوان در کودکان مبتلا نمی‌شود.

به نظر نمی‌رسد، پروژستین‌ها جایگاهی در درمان سقط درمانی یا عادتی داشته باشند. گزارش‌های گذشته فایده این عوامل را به این دلیل می‌دانست که احتمال تکرار سقط پس از سقط‌های مکرر را بیش از ۹۰٪ تصور می‌کردند. هنگامی که پروژستین‌ها در بیماران مبتلا به سقط‌های قبلی تجویز می‌شوند، میزان موفقیت ۸۰٪ است. اکنون مشخص شده است که این بیماران حتی بدون درمان هم فقط در ۲۰٪ موارد سقط خواهند داشت. پروژسترون برای به تأخیر انداختن زایمان زودرس با نتایج امیدوارکننده‌ای به کار می‌رود.

پروژسترون و مدروکسی پروژسترون در درمان زنانی که مشکل بارداری دارند و آنهایی که دمای پایه بدنشان افزایش آرامی دارد، کاربرد دارند ولی هیچ شواهدی در دست نیست که ثابت کند این روش درمانی مؤثر است.

فرآورده‌های پروژسترون و مدروکسی پروژسترون در درمان



شکل ۴-۴۰. پروژسترون و برخی عوامل پروژستینی در مصارف بالینی.

سندرم پیش قاعدگی استفاده می‌شوند. کارآزمایی‌های کنترل شده مؤثربودن این درمان را به جز هنگامی که برای سرکوب تخمک‌گذاری مصرف می‌شود، اثبات نکرده‌اند.

B. کاربردهای تشخیصی

پروژسترون، می‌تواند در آزمایش ترشح استروژن به کار رود. متعاقب تجویز پروژسترون (۱۵۰mg/d) یا مدروکسی پروژسترون (۱۰mg/d) برای مدت ۷-۵ روز، باعث خونریزی در بیماران آمنوره (تنها وقتی اندومتر نیز با استروژن‌ها تحریک شود) می‌شود. ترکیب استروژن و پروژستین می‌تواند در آزمون پاسخگویی اندومتر در بیماران مبتلا به آمنوره تجویز شود.

موارد منع مصرف، احتیاطات و عوارض جانبی

مطالعات ترکیبات پروژستینی به تنهایی و در ترکیب با ضد بارداری‌های خوراکی نشان می‌دهد که پروژستین در این ترکیبات ممکن است فشار خون برخی بیماران را بالا ببرد. پروژستین‌های آندروژنی‌تر نیز سطوح HDL پلاسما را در زنان کاهش می‌دهند (کنتراسپتورهای هورمونی را ببینید). به تازگی دو مطالعه نشان داده‌اند که ترکیب پروژستین به علاوه استروژن در زنان یائسه ممکن است خطر سرطان پستان را در مقایسه با زنانی که استروژن را به تنهایی مصرف می‌کنند افزایش دهد. این یافته‌ها نیاز به بررسی بیشتری دارند و در صورت تأیید منجر به تغییرات مهمی در هورمون درمانی هنگام یائسگی می‌شوند.

سایر هورمون‌های تخمدان

تخمدان طبیعی مقدار کمی از آندروژن از جمله تستوسترون، آندروستن‌دیون و دی هیدرواپی آندروسترون را تولید می‌کند. از بین آنها، تنها تستوسترون دارای فعالیت زیستی مشهودی است، اگرچه آندروستن‌دیون در بافت‌های محیطی می‌تواند به تستوسترون یا استرون تبدیل شود. زنان سالم در ۲۴ ساعت کمتر از ۲۰۰mcg تستوسترون را تولید می‌کنند و احتمالاً حدود یک سوم از این مقدار به‌طور مستقیم در تخمدان تشکیل می‌شود. تظاهر فیزیولوژیکی این مقادیر اندک آندروژن‌ها تأیید شده است، اما آنها ممکن است باعث رویش مو در سن بلوغ، تحریک میل جنسی زنانه شوند و شاید دارای اثرات متابولیک باشند. تولید آندروژن در تخمدان در برخی حالات غیرطبیعی افزایش می‌یابد و موجب هیرسوتیسم و آمنوره می‌گردد.

جدول ۳-۴۰ برخی داروهای کاربردی ضد بارداری خوراکی و کاشتنی[1]

	استروژن (mg)		پروژستین (mg)	
قرص‌های ترکیبی مونوفازیک				
آویان، فالمینا، لسینا، لوترا، اویستیا، اسرونیکس	اتینیل استرادیول	۰/۰۲	۱- نورژسترول	۰/۱
بایاز، جیانوی، لورینا، یاس، دستورا	اتینیل استرادیول	۰/۰۲	دروسپیرون	۳
گیلوس ۱/۲۰، جونل، لوسئرین، میکروجستین، میناسترین	اتینیل استرادیول	۰/۰۲	نوراتیندرون	۱
آپری، دسوزن، اورتو ـ کپت، رکلیپسن، سولیا	اتینیل استرادیول	۰/۰۳	دسونوژسترول	۰/۱۵
آلتاورا، چاتل، اینتروات، جولسا، کوردلو، لوورا، مارلیا، پورتیا	اتینیل استرادیول	۰/۰۳	۱- نورژسترول	۰/۱۵
کریسلا، الینست، اوژسترول پائین	اتینیل استرادیول	۰/۰۳	نورژسترول	۰/۳۰
اوسلا، سافیرال، سیدیا، یاسمین، زاراه	اتینیل استرادیول	۰/۰۳	دروسپیرون	۳
جیلدس، جانل، لوئستیرین، میکروجستین	اتینیل استرادیول	۰/۰۳	نوراتیندرون	۱/۵
سکیلافن ۱/۳۵، نکون ۱/۳۵، نورینیل ۱/۳۵	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نوراتیندرون	۱
استاریلا، مونوستا، اورتویسکلن، پره ویفن، اسپرینتک	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نوراتیندرون	۰/۲۵
آلیاسن ۱/۳۵، سیکلافم ۱/۳۵، داستا ۱/۳۵، نکون ۱/۳۵، نورینیل ۳۵+۱، نورتل ۱/۳۵، اورتو، نودم ۱/۳۵، پیرملا ۱/۳۵	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نوراتیندرون	۱
برویکون، مودیکون، نکون ۰/۵/۳۵، نورت ۱۰/۵/۳۵، ورا	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نوراتیندرون	۰/۵
اوکون -۳۵، فموکون Fe، بالزیوا، برلین، گیلاچیا، سایر	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نوراتیندرون	۰/۴
اوژسترول ۱۰/۵/۵۰	اتینیل استرادیول	۰/۰۵	d,L، نورژسترون	۰/۵
نورینیل ۱+۵۰، نکون ۱/۵۰	مسترانول	۰/۰۵	نوراتیندرون	۱
قرص‌های ترکیبی بی‌فازیک				
آزدرتا، کاریوا، میرکت، ویورل				
روز ۲۱-۱	اتینیل استرادیول	۰/۰۲	دسوژسترول	۰/۰۱۵
روز ۲۷-۲۲	اتینیل استرادیول	۰/۰۱	هیچکدام	
نکون ۱۰/۱۱				۰/۵
روز ۱۰-۱	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نوراتیندرون	
روز ۲۱-۱۱	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نوراتیندرون	۱/۰
قرص‌های ترکیبی تری‌فازیک				
انپرس، لوونست، مایزیلرا، تری فاسیل، تردلولن، تردوورا				
روزهای ۶-۱	اتینیل استرادیول	۰/۰۳	L- نورژسترول	۰/۰۵
روزهای ۱۱-۷	اتینیل استرادیول	۰/۰۴	L- نورژسترول	۰/۰۷۵
روزهای ۲۱-۱۲	اتینیل استرادیول	۰/۰۳	L- نورژسترول	۰/۱۲۵
کاسیانت، سیکلسا، کیسا، ولیوت				
روزهای ۶-۱	اتینیل استرادیول	۰/۰۲۵	دسوژسترول	۰/۱
روزهای ۱۴-۷	اتینیل استرادیول	۰/۰۲۵	دسوژسترول	۰/۱۲۵
روزهای ۲۱-۱۵	اتینیل استرادیول	۰/۰۲۵	دسوژسترول	۰/۱۵
آلیاسن ۷/۷/۷، سیکلانن ۷/۷/۷، داستا ۷/۷/۷، اورتونووم ۷/۷/۷، نکون ۷/۷/۷، نورتل ۷/۷/۷، پیرملا ۷/۷/۷				
روزهای ۷-۱	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نوراتیندرون	۰/۵
روزهای ۱۴-۸	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نوراتیندرون	۰/۷۵
روزهای ۲۱-۱۵	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نوراتیندرون	۱

جدول ۳-۴۰ برخی داروهای کاربردی ضد بارداری خوراکی و کاشتنی[1] (ادامه)

	استروژن (mg)		پروژستین (mg)	
اورتوتری‌سیکلن				
روزهای ۷-۱	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نورژستیمات	۰/۱۸
روزهای ۱۴-۸	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نورژستیمات	۰/۲۱۵
روزهای ۲۱-۱۵	اتینیل استرادیول	۰/۰۳۵	نورژستیمات	۰/۲۵
قرص‌های ترکیبی ۴ فازیک				
ناتازیا				
روزهای ۲-۱	استرادیول والرات	۳	هیچکدام	—
روزهای ۸-۳	استرادیول والرات	۲	دینوژست	۲
روزهای ۲۵-۹	استرادیول والرات	۲	دینوژست	۳
روزهای ۲۷-۲۶	استرادیول والرات	۱	هیچکدام	—
قرص‌های پروژستین روزانه				
کامیلا، ارین، هیتر، جنیسلا، جولیوت، لیزا، نورا بی‌ای، نور-کیودی، ارتومیکرونور	هیچکدام	—	نورواتیندرون	۰/۳۵
چسب‌های پوستی کنتراسپتیو (یک چسب به ازای هر هفته)				
اورتو اورا	اتینیل استرادیول	۰/۰۲ هر ۲۴ ساعت	نورژستیمات	۰/۱۵۰ هر ۲۴ ساعت
فرآورده کاشتنی پروژستین				
ایمپلانون، نکسپلانون	هیچکدام		اتنوژسترول یک تیوب ۶۸ میلی‌گرم	

۱. فرآورده‌های حاوی استروژن حاوی ترکیباتی هستند که برمبنای افزایش میزان محتویات استروژن تنظیم می‌شوند. سایر فرآورده‌های موجود نظیر اتینیل استرادیول و مسترانول قدرت یکسانی دارند.

همچنین تخمدان **اینهیبین**[1] و **اکتیوین**[2] تولید می‌کند. این پپتیدها شامل چندین زیر واحد α و β هستند که جلوتر، با جزئیات بیشتری شرح داده می‌شوند. دیمر $\alpha\beta$ اینهیبین، ترشح TSH را مهار می‌کند در حالی که دیمر $\beta\beta$ (اکتیوین)، ترشح FSH را افزایش می‌دهد. پژوهش‌ها بر روی پریمات‌ها نشان می‌دهد که اینهیبین هیچ اثر مستقیمی بر تولید استروئیدهای تخمدان ندارد اما اکتیوین موجب تعدیل پاسخ به LH و FSH می‌شود. برای مثال، درمان همزمان با اکتیوین و FSH انسانی تحریک FSH در سنتز پروژسترون و فعالیت آروماتاز در سلول‌های گرانولوزا را افزایش می‌دهد. در صورت ترکیب با LH، اکتیوین پاسخ به پروژسترون ناشی از LH را ۵۰٪ سرکوب می‌کند اما فعالیت پایه و ناشی از LH، در آروماتاز را به‌طور مشهودی افزایش می‌دهد. اکتیوین ممکن است به عنوان فاکتور رشد، هم در سایر بافت‌ها فعالیت داشته باشد. نقش‌های فیزیولوژیکی این تنظیم‌کننده به‌طور کامل مشخص نشده است.

ریلاکسین[3]، پپتید دیگری است که از تخمدان به دست می‌آید. ساختار سه بعدی ریلاکسین با پپتیدهای تسریع‌کننده رشد مرتبط بوده و شبیه ساختار انسولین است. اگرچه توالی اسید آمینه آن با انسولین تفاوت دارد. این هورمون شبیه انسولین، حاوی دو زنجیره است که با پیوندهای دی‌سولفیدی به هم متصلند، و از یک پیش هورمون جدا می‌شوند. این پپتید در تخمدان، جفت، رحم و خون یافت می‌شود. سنتز ریلاکسین در سلول‌های گرانولوزای لوتئینی شده در جسم زرد انجام می‌شود. همچنین معلوم شده که سنتز گلوکاگون و جذب آب از میومتر را افزایش داده و موجب کاهش انقباضات رحمی می‌گردد. در برخی گونه‌ها، ویژگی‌های مکانیکی سرویکس و لیگامان‌های پوبیس را تغییر داده و موجب تسهیل زایمان می‌شود.

ریلاکسین در زنان به روش ایمونواسی اندازه‌گیری شده

1- Inhibin
2- Activin
3- Relaxin

است. بعد از افزایش ناگهانی LH و در طی قاعدگی، مقادیر آن به سرعت به بالاترین حد خود می‌رسد. هیچ نقش فیزیولوژیکی برای این پپتید ثابت نشده است.

کارآزمایی‌های بالینی درباره ریلاکسین در بیماران مبتلا به دیسمنوره انجام شده است. ریلاکسین به بیماران مبتلا به زایمان زودرس و در طی زایمان‌های طولانی شده نیز تجویز می‌شود. تجویز آن در انتهای بارداری در سرویکس، اتساع را آسان و زایمان را کوتاه می‌کند.

چندین ماده غیر استروئیدی دیگر مثل هورمون آزادسازی کورتیکوتروپین، فولیستاتین و پروستاگلاندین‌ها در تخمدان تولید می‌شوند که احتمالاً دارای اثرات پاراکرینی درون تخمدان هستند.

ضدبارداری‌های هورمونی (خوراکی، تزریقی و کاشتنی)

هم‌اکنون تعداد زیادی از ضد بارداری‌های خوراکی حاوی استروژن یا پروژستین‌ها (یا هر دو) برای مصارف بالینی در دسترس هستند (جدول ۳-۴۰). این فرآورده‌ها از نظر شیمیایی و فارماکولوژیکی متفاوتند و همان‌طور که ویژگی‌های مشترک زیادی دارند، تفاوت‌های مهمی هم در راستای اصلاح و به دست آوردن محصول ایده‌آل در آنها ایجاد شده است.

دو نوع فرآورده به عنوان ضدبارداری‌های خوراکی استفاده می‌شوند: (۱) ترکیب استروژن‌ها و پروژستین‌ها و (۲) درمان مداوم پروژستین بدون تجویز استروژن‌ها. عوامل ترکیبی به اشکال **مونوفازیک** (دوز ثابت از هر دو ترکیب در طی سیکل) و اشکال **بی‌فازیک** یا **تری‌فازیک** (دوز یک یا هر دو ترکیب، یک بار یا دو بار در طی سیکل تغییر می‌کند) موجود هستند. همه فرآورده‌های خوراکی جذب مناسبی دارند و در ترکیب با هم، فارماکوکینتیک هیچ کدام از دیگری متأثر نمی‌شود.

تنها یک فرآورده ضد بارداری کاشتنی (ایمپلنت) اکنون در ایالات متحده در دسترس است. اتونوژسترل[1] که در برخی ضدبارداری‌های خوراکی نیز به کار می‌رود به شکل کاشتنی در زیر پوست نیز در دسترس است (جدول ۳-۴۰). چندین ضدبارداری هورمونی به صورت حلقه‌های واژینال یا وسایل داخل رحمی در دسترس هستند. تزریق عضلانی دوز بالای مدروکسی پرژوسترون نیز موجب عدم بارداری، طولانی مدت می‌گردد.

اثرات فارماکولوژیک

A. مکانیسم عمل

ترکیب استروژن‌ها و پروژستین‌ها، اثر ضد بارداری خود را با مهار انتخابی عملکرد هیپوفیز و در نتیجه مهار تخمک‌گذاری انجام می‌دهند. عوامل ترکیبی نیز در موکوس سرویکس، اندومتر رحم و حرکت و ترشح در لوله‌های رحمی تغییر ایجاد می‌کنند که گاهی لقاح و لانه‌گزینی جنینی را کاهش می‌دهند. مصرف مداوم پروژستین‌ها به تنهایی، همیشه موجب مهار تخمک‌گذاری نمی‌گردد. عوامل دیگری را نیز باید در نظر داشت که نقش مهمی در پیشگیری از بارداری هنگام مصرف این عوامل را دارند.

B. اثرات بر تخمدان

مصرف طولانی‌مدت داروهای ترکیبی عملکرد تخمدان را سرکوب می‌کنند. معمولاً تکامل فولیکولی به حداقل می‌رسد و جسم زرد، فولیکول‌های بزرگ‌تر، ادم استروما و سایر ویژگی‌های مورفولوژیکی موجود در زنان در سنین تخمک‌گذاری دیده نمی‌شود. تخمدان‌ها معمولاً کوچک‌تر می‌شوند، حتی اگر قبل از درمان بزرگ شده باشند.

بیشتر بیماران در هنگام قطع دارو به الگوی خونریزی برمی‌گردند. در حدود ۷۵٪ از آنها در اولین چرخه بعد از درمان و ۹۷٪ در سومین چرخه بعد از درمان نیز تخمک‌گذاری خواهند داشت، در حدود ۲٪ از بیماران تا ۷ سال پس از قطع تجویز هم به صورت آمنوره باقی می‌مانند.

یافته‌های سیتولوژیک اسمیرهای مهبلی بسته به فرآوردهٔ مورد استفاده، متفاوت هستند. با این حال، نزدیک به همه موارد مصرف داروهای ترکیبی، یک شاخص بلوغ اندک به علت وجود عوامل پروژسترونی دیده می‌شود.

C. اثرات روی رحم

بعد از استفاده طولانی مدت، دهانه رحم ممکن است دچار هیپرپلازی یا تشکیل پولیپ شود. همچنین اثرات مهمی بر مخاط دهانه رحم دارد و موجب می‌شود تا مخاط آن شبیه دوران بعد از تخمک‌گذاری (با قوام بیشتر و حجم کمتر) گردد.

عوامل حاوی استروژن‌ها و پروژسترون‌ها هر دو، تحت تأثیر پروژستین، تغییرات مورفولوژیک و بیوشیمیایی استرومای اندومتر بیشتری تولید می‌کنند که ترشح غده‌ای را در طی فاز لوتئینی تحریک می‌کند. این عوامل حاوی پروژستین‌های «۱۹ - نور» (به ویژه آنهایی که حاوی مقادیر استروژن کمتری هستند)

1- Etonogestrel

تمایل به ایجاد آتروفی غده‌ای بیشتر و معمولاً خونریزی کمتر دارند.

D. اثرات روی پستان

تحریک پستان‌ها در بیشتر بیمارانی که عوامل حاوی استروژن را دریافت می‌کنند، اتفاق می‌افتد. تجویز استروژن‌ها و ترکیب استروژن‌ها و پروژستین‌ها موجب سرکوب شیردهی می‌گردد. وقتی دوز آنها کم است، اثرات آنها بر پستان شیرده قابل توجه نیست. مطالعات انجام شده در مورد ورود ضدبارداری‌های خوراکی به داخل شیر نشان داده است که فقط مقادیر اندکی از این ترکیبات به درون شیر داخل می‌شوند که به نظر نمی‌رسد اهمیت چندانی داشته باشند.

E. سایر اثرات ضد بارداری‌های خوراکی

۱. اثرات بر دستگاه عصبی مرکزی ــ اثرات ضد بارداری‌های خوراکی روی سیستم عصبی مرکزی در انسان‌ها به خوبی مطالعه نشده است. بسیاری از اثرات استروژن و پروژسترون در حیوانات دیده شده است. استروژن‌ها تمایل دارند، تحریک‌پذیری را در مغز افزایش دهند در حالی که پروژسترون تمایل به کاهش آن دارند. تصور می‌شود عملکرد گرمازای پروژسترون و برخی پروژستین‌های صناعی نیز در سیستم عصبی مرکزی اتفاق بیفتد.

ارزیابی تمام اثرات رفتاری و احساسی این ترکیبات در انسان‌ها کاری دشوار است. اگرچه به نظر می‌رسد شیوع تغییرات واضح در خلق و خو و رفتار کم باشد، تغییرات کمی گزارش شده است و استروژن‌ها به‌طور موفقیت‌آمیزی در درمان سندرم عصبی پیش از قاعدگی، افسردگی بعد از زایمان و افسردگی اقلیمی به کار می‌روند.

۲. اثرات بر عملکرد غدد درون‌ریز ــ مهار ترشح گونادوتروپین هیپوفیزی قابل بحث است. استروژن‌ها نیز ساختار و عملکرد آدرنال را نیز تغییر می‌دهند. استروژن‌ها به‌طور خوراکی یا در دوزهای بالا، غلظت پلاسمایی α_2- گلوبولین متصل شوند، به کورتیزول (گلوبولین متصل شونده به کورتیکواستروئیدها) را در پلاسما افزایش می‌دهند. غلظت‌های پلاسمایی ممکن است به بیش از دو برابر میزان آن در افراد درمان نشده برسد و دفع ادراری کورتیزول آزاد افزایش یابد.

این فرآورده‌ها سبب تغییراتی در سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون می‌گردند. مشخص شده است که فعالیت رنین پلاسما و ترشح آلدوسترون افزایش می‌یابد.

گلوبولین متصل شونده به تیروکسین و در نتیجه تیروکسین تام پلاسما (T_4) افزایش می‌یابد که در طی بارداری هم این حالت دیده می‌شود. از آنجایی که بیشتر تیروکسین به صورت متصل می‌باشد، مقدار تیروکسین آزاد در این بیماران طبیعی است. استروژن‌ها سطح پلاسمایی SHBG را افزایش و سطوح پلاسمایی آندروژن‌های آزاد را با افزایش اتصال آنها کاهش می‌دهند؛ مقادیر زیادی از استروژن‌ها می‌توانند با سرکوب گونادوتروپین موجب کاهش آندروژن‌ها گردند.

۳. اثرات بر خون ــ پدیده جدی ترومبوآمبولی در زنانی که ضد بارداری‌های خوراکی مصرف می‌کنند، به علت اثرات این ترکیبات روی انعقاد خون اتفاق می‌افتد. هنوز نمای واضحی از این اثرات به دست نیامده است. ضدبارداری‌های خوراکی زمان خونریزی یا لخته‌شدن را تغییر نمی‌دهد. تغییرات دیده شده شبیه چیزی است که در بارداری گزارش می‌شود و شامل افزایش فاکتورهای VII، VIII، IX و X و کاهش در آنتی‌ترومبین III است. افزودن میزان ضد انعقادهای کومارینی در بیمارانی که ضدبارداری خوراکی مصرف می‌کنند لازمه طولانی‌کردن زمان پروترومبین است.

افزایش در آهن سرم و ظرفیت کلی آهن متصل، شبیه بیماران مبتلا به هپاتیت است.

تغییرات مشهودی در اجزاء سلولی خون گزارش نشده است در تعدادی از بیماران کم‌خونی ناشی از کمبود اسید فولیک گزارش شده است.

۴. اثرات بر کبد ــ این هورمون‌ها اثراتی نیز بر عملکرد کبدی دارند. برخی از این اثرات زیان‌آور بوده و در مطالب بعدی در قسمت اثرات جانبی بحث می‌شوند. اثر روی پروتئین‌های سرم ناشی از اثر استروژن‌ها روی سنتز گلوبولین‌های مختلف α_2 و فیبرینوژن است. هاپتوگلوبولین‌های سرم در کبد تحت تأثیر استروژن به جای افزایش، کاهش می‌یابند. برخی از آنها روی متابولیسم کربوهیدرات و لیپید اثر دارند که احتمالاً تحت تأثیر تغییرات متابولیسم کبدی قرار می‌گیرد (مطالب بعدی را ببینید).

تغییرات مهمی نیز در دفع و متابولیسم کبدی دارو اتفاق می‌افتد. مقدار استروژن‌ها در بارداری یا در هنگام مصرف عوامل ضد بارداری خوراکی موجب تأخیر در کلیرانس سولفوبروموفتالئین و کاهش جریان صفرا می‌گردد. نسبت کولیک اسید در اسیدهای صفراوی افزایش و نسبت کنوداکسی کولیک اسید کاهش می‌یابد، این تغییرات ممکن است پاسخگوی افزایش سنگ‌های صفراوی مرتبط با مصرف این عوامل باشد.

۵. اثرات بر متابولیسم چربی ــ چنانچه گفته شد، استروژن‌ها، تری‌گلیسیریدهای سرمی و کلسترول آزاد و استریفیه را افزایش می‌دهند. فسفولیپیدها نیز مانند HDL افزایش و سطوح LDL معمولاً کاهش می‌یابد. اگرچه با دوزهای ۱۰۰mcg مسترانول یا اتینیل استرادیول این تغییرات قابل توجهند ولی با دوز ۵۰mcg یا کمتر، حداقل اثر مشاهده می‌گردد. پروژستین‌ها (به ویژه مشتقات "۱۹ ـ نورتستوسترون") تمایل دارند این اثرات استروژن را آنتاگونیزه کننده، فرآورده‌های حاوی مقادیر اندک استروژن و یک پروژستین ممکن است مقدار کمی تری‌گلیسیریدها و HDL را کاهش دهد.

۶. اثرات بر متابولیسم کربوهیدرات ــ تجویز ضد بارداری‌های خوراکی تغییراتی در متابولیسم کربوهیدرات‌ها ایجاد می‌کنند که شبیه بارداری است و باعث کاهش سرعت جذب کربوهیدرات‌ها از لوله گوارش می‌گردند. پروژسترون سطح پایه انسولین را افزایش می‌دهد که این افزایش معمولاً با خوردن کربوهیدرات ایجاد می‌گردد. فرآورده‌های دارای پروژستین‌های قوی‌تر مثل نورژسترول، ممکن است در طی چندین سال سبب کاهش پیشرونده‌ای در تحمل به کربوهیدرات‌ها گردد. اگرچه تغییرات ایجاد شده در تحمل به گلوکز با قطع دارو برگشت‌پذیر است.

۷. اثرات بر سیستم قلبی ـ عروقی ــ این عوامل موجب افزایش اندکی در برون‌ده قلبی و در نتیجه افزایش فشارخون سیستولی و دیاستولی و ضربان قلب می‌گردد. در انتهای درمان فشارخون به حالت طبیعی بر می‌گردد. اگرچه در بیشتر بیماران دامنه تغییر فشارخون کوچک است اما در برخی کاملاً مشهود است. این نکته مهم است که باید فشارخون بیماران متعاقب درمان پی‌گیری شود. افزایش فشارخون در چند زن یائسه تحت درمان با استروژن به تنهایی نیز گزارش شده است.

۸. اثرات بر پوست ــ ضدبارداری‌های خوراکی سبب افزایش رنگدانه در پوست (کلوآسما) می‌گردند. به نظر می‌رسد این اثر در زنان دارای پوست تیره و همچنین با قرارگرفتن در معرض پرتو فرابنفش افزایش یابد. برخی پروژستین‌های شبه آندروژن موجب افزایش تولید سموم و در نتیجه ایجاد آکنه در برخی بیماران می‌شوند. با وجود توقف تولید آندروژن تخمدان، در اغلب بیماران تولید سبوم، آکنه و رشد موهای زاید ادامه می‌یابد. فرآورده‌های مداوم ضدبارداری‌های خوراکی همانند استروژن‌ها اغلب به تنهایی تولید سبوم را کاهش می‌دهند.

کاربردهای بالینی

مهم‌ترین کاربرد استروژن‌ها و پروژستین‌های ترکیبی در ضد بارداری‌های خوراکی است. تعدادی از فرآورده‌هایی که به این منظور در دسترس هستند، در جدول ۳-۴۰ آورده شده‌اند. برای هر وعده، دوز تجویزی به‌طور اختصاصی بسته‌بندی شده است. به‌طور کلی تمام آنها بسیار مؤثرند، وقتی این عوامل برطبق توضیح روی آنها مصرف شوند، خطر بارداری بی‌نهایت کم است. احتمال بارداری با عوامل ترکیبی حدود ۱-۰/۵ در هر ۱۰۰ نفر خانم در هر سال است. میزان حاملگی با عواملی ترکیبی تقریباً در حدود ۵ تا ۱۲ به ازای هر ۱۰۰ خانم می‌باشد. شکست درمانی با آنها در برخی بیماران هنگام فراموش‌کردن دوز، همراه مصرف فنی‌توئین (که کاتابولیسم این ترکیبات را افزایش می‌دهد) یا مصرف آنتی‌بیوتیک‌هایی که چرخه انتروهپاتیک متابولیت‌ها را تغییر می‌دهند، مشاهده شده است.

پروژستین‌ها و استروژن‌ها در درمان اندومتریوز نیز مفید می‌باشند. اگر دیس منوره شدید علامت اصلی باشد، سرکوب تخمک‌گذاری توسط استروژن احتمالاً به قاعدگی بدون درد می‌انجامد. به هر حال در بیشتر بیماران این روش درمانی ناکافی است. تجویز طولانی مدت دوزهای بالای پروژستین یا ترکیب پروژستین‌ها و استروژن‌ها از ریزش دوره‌ای بافت اندومتر جلوگیری می‌کند و در برخی موارد منجر به فیبروز اندومتر می‌گردد که دیگر در دوره‌های طولانی نیازی به فعال‌سازی مجدد ایمپلنت‌ها نیست.

در مورد فرآورده‌های هورمونی باید بدانیم که بسیاری از اثرات ناخواسته فیزیولوژیک و فارماکولوژیک آنها به علت مصرف نابجای آنها در برخی حالات است. بنابراین یک محصول دارویی باید حاوی کمترین مقدار مؤثر از هورمون‌ها بوده و باید به‌طور صحیح انتخاب شود.

عوارض جانبی

شیوع عوارض جدی شناخته شده با مصرف این داروها به مراتب پایین‌تر از خطرات ناشی از بارداری است. تعدادی از تغییرات برگشت‌پذیر در متابولیسم واسطه‌ای دیده می‌شود. اثرات جانبی کم اهمیت غالباً وجود دارند اما بیشتر آنها خفیف و بسیاری نیز گذرا هستند. مشکلات مستمر با تغییرات ساده در فرمولاسیون قرص‌ها برطرف می‌شود. اگرچه اغلب به این دلایل لزومی ندارد دارو قطع شود، ولی یک سوم بیماران، به دلیلی غیر از تمایل به بارداری داروها را قطع می‌کنند.

A. اثرات جانبی خفیف

۱. تهوع، درد پستان، قطع قاعدگی و ادم که مربوط به مقدار استروژن موجود در فرآورده است. این اثرات بیشتر با افزودن مقدار اندکی از پروژستین‌ها با اثرات آندروژنی، برطرف می‌شوند.
۲. تغییرات پروتئین‌های سرم و اثرات دیگر بر عملکرد غدد درون‌ریز از دیگر عوارض این داروهاست و بنابراین باید عملکرد تیروئید، آدرنال یا هیپوفیز ارزیابی شود. به نظر می‌رسد افزایش سرعت رسوب خون به دلیل افزایش سطوح فیبرینوژن باشد.
۳. سردرد که خفیف و اغلب گذرا است. اگرچه میگرن اغلب بدتر می‌شود و میزان حوادث عروق مغزی افزایش می‌یابد. در چنین مواردی، یا درمان طبی میگرن شروع می‌شود یا باید درمان قطع گردد.
۴. قطع قاعدگی نیز گهگاه رخ می‌دهد (بیشتر با فرآورده‌های ترکیبی) و ممکن است با بارداری اشتباه شود. اگر این حالت برای بیمار آزاردهنده است می‌توان از فرآورده‌های دیگر یا سایر روش‌های جلوگیری از بارداری، استفاده نمود.

B. اثرات جانبی متوسط

هر کدام از موارد زیر ممکن است دلیلی برای قطع ضدبارداری‌های خوراکی باشد:

۱. قطع قاعدگی شایع‌ترین مشکل در مصرف عوامل پروژستینی تنها، به عنوان ضدبارداری است. این امر در ۲۵٪ بیماران و بیشتر در کسانی اتفاق می‌افتد که فرآورده‌های با دوز پایین مصرف می‌کنند. قرص‌های بی‌فازیک و تری‌فازیک خوراکی (جدول ۳-۴۰)، بدون افزایش در محتوای کلی هورمون، قطع خونریزی را کاهش می‌دهند.
۲. افزایش وزن با عوامل ترکیبی حاوی پروژستین‌های شبه آندروژن شایع‌تر است و معمولاً با مصرف فرآورده‌های حاوی اثرات پروژستینی کمتر یا رژیم غذایی، کنترل می‌گردد.
۳. افزایش رنگدانه‌های پوست به ویژه در خانم‌های با پوست تیره ممکن است اتفاق بیفتد که به مرور زمان افزایش می‌یابد چنانچه شیوع آن در پایان سال اول ۵٪ و بعد از ۸ سال، ۴۰٪ است. به نظر می‌رسد این عارضه با کمبود ویتامین B تشدید شود. این عارضه با قطع دارو برگشت‌پذیر است، ولی بسیار آرام ناپدید می‌شود.
۴. آکنه با پروژستین‌های شبه آندروژنی تشدید می‌یابد (جدول ۲-۴۰)، در حالی که عوامل حاوی مقادیر بیشتر استروژن معمولاً موجب بهبود آکنه می‌گردند.
۵. هیرسوتیسم نیز با مشتقات "۱۹ ـ نوروتستوسترون" بدتر می‌شود و در این بیماران ترکیبات حاوی پروژستین‌های غیر آندروژنی ترجیح داده می‌شود.
۶. اتساع حالب (شبیه به بارداری) گزارش شده است و وجود باکتری در ادرار شایع می‌باشد.
۷. عفونت‌های واژینال شایع‌تر و درمان آن در بیمارانی که ضد بارداری‌های خوراکی دریافت می‌کنند، مشکل‌تر است.
۸. آمنوره در برخی بیماران اتفاق می‌افتد. متعاقب قطع مصرف ضدبارداری‌های خوراکی، ۹۵٪ بیماران با سابقه قاعدگی طبیعی، مشکلی پیدا نمی‌کنند، اما تعدادی بعد از گذشت چند ماه، به وضعیت قاعدگی طبیعی بر می‌گردند. اگرچه برخی بیماران برای چندین سال در وضعیت آمنوره باقی می‌مانند، بسیاری از آنها نیز گالاکتوره دارند. به ویژه بیمارانی که قبل از خوردن ضدبارداری‌های خوراکی دچار نامنظمی‌های قاعدگی بوده‌اند، مستعد آمنوره‌های طولانی بعد از قطع دارو هستند. مقادیر پرولاکتین در این بیماران (چون بیشتر دچار پرولاکتینمی هستند) باید اندازه‌گیری گردد.

C. عوارض جانبی شدید

۱. اختلالات عروقی. ترومبوآمبولی یکی از اولین خطرات جدی غیرقابل پیش‌بینی است که موضوع عمده مورد مطالعه است.

الف) بیماری ترومبوآمبولی وریدی — شیوع ترومبوآمبولی‌های سطحی یا عمقی در زنانی که ضدبارداری‌های خوراکی مصرف نمی‌کنند، حدود ۱ بیمار در ۱۰۰۰ نفر خانم در هر سال است. شیوع کلی این اختلالات در بیمارانی که ضد بارداری‌های خوراکی با دوز کم استفاده می‌کنند ۳ برابر است. خطر این اختلال در اولین ماه استفاده از ضد بارداری‌ها افزایش یافته و برای چندین سال یا بیشتر ثابت می‌ماند. این خطر طی ۱ ماه پس از قطع مصرف، به حالت عادی بر می‌گردد. خطر ترومبوز وریدی یا آمبولی ریوی در میان زنانی که دچار شرایطی چون کاهش جریان خون هستند، فاکتورهای انعقادی از جمله آنتی‌ترومبین III را تغییر داده و باعث افزایش هوموسیستئین و آسیب می‌شود. اختلالات ژنتیکی مثل جهش در ژن تولیدکننده پروتئین C (فاکتور V لیدن)، پروتئین S، فاکتور کبدی II و غیره موجب افزایش قابل توجهی در خطر ترومبوآمبولی وریدی می‌گردد. بروز این اختلالات بسیار کمتر از آن است که به غربالگری با روش‌های پرهزینه موجود نیاز داشته باشند، اما توجه

به سابقه قبلی یا خانوادگی می‌تواند در شناخت بیماران پر خطر مفید باشد.

به نظر می‌رسد شیوع ترومبوآمبولی وریدی با محتوای استروژن (نه پروژستین) در ضدبارداری‌های خوراکی مرتبط است، ولی به سن، تعداد بارداری، چاقی یا کشیدن سیگار ارتباطی ندارد. کاهش جریان خون وریدی، تکثیر اندوتلیال در وریدها و شریان‌ها و افزایش توان انعقادی خون در نتیجه تغییرات عملکرد پلاکت‌ها و سیستم فیبرینولیتیک، می‌توانند توجیه‌کننده افزایش شیوع ترومبوز باشد. مهارکننده مهم ترومبین در پلاسما، آنتی‌ترومبین III با مصرف ضد بارداری‌های خوراکی کاهش می‌یابد. این تغییر در نخستین ماه درمان رخ می‌دهد، در طول درمان ادامه می‌یابد و ۱ ماه بعد از قطع درمان به وضعیت اولیه باز می‌گردد.

ب) انفارکتوس میوکارد ــ مصرف ضدبارداری‌های خوراکی خطر انفارکتوس میوکارد را در زنان چاق، دارای سابقه پره‌اکلامپسی، افزایش فشارخون، هیپرلیپوپروتئینمی یا دیابت، اندکی افزایش می‌دهد. خطر انفارکتوس میوکارد در زنان سیگاری بالاتر می‌رود، این میزان در زنان ۴۰-۳۰ ساله‌ای که سیگاری نیستند، سالیانه حدود ۴ مورد در هر ۱۰۰/۰۰۰ مصرف‌کننده است، در حالی که در زنان ۴۴-۴۰ ساله‌ای که به شدت سیگاری هستند، ۱۸۵ مورد در هر ۱۰۰/۰۰۰ مصرف‌کننده است، به نظر می‌رسد این ارتباط ناشی از تسریع آتروژنز به علت کاهش تحمل به گلوکز، کاهش مقادیر HDL، افزایش میزان LDL و افزایش تجمع پلاکتی باشد. به علاوه، اسپاسم شریان کرونری ممکن است در برخی از این بیماران نقش داشته باشد. ترکیبات پروژستینی در ضدبارداری‌های خوراکی به علت فعالیت آندروژنی پروژستین، موجب کاهش مقادیر کلسترول HDL می‌گردند. بنابراین اثر خالص آن به ترکیب ویژه قرص مورد مصرف و استعداد بیمار به آن اثرات ویژه بستگی دارد. مطالعات جدید خطر افزایش یافته‌ای از انفارکتوس در مصرف‌کنندگان قبلی که دارو را قطع کرده‌اند، نشان نداده است.

ج) بیماری عروق مغزی ــ خطر این حملات در زنان بعد از سن ۳۵ سالگی بیشتر است و در کسانی رخ می‌دهد که در حال مصرف این ترکیبات هستند نه کسانی که قبلاً مصرف کرده‌اند. به هر حال خونریزی‌های زیر عنکبوتیه میان هر دو مصرف‌کنندگان جدید و قدیم، ممکن است افزایش یابد. خطر حمله ترومبوتیک یا هموراژیک در کسانی که ضد بارداری‌های خوراکی مصرف می‌کنند، حدود ۳۷ مورد در هر ۱۰۰/۰۰۰ مصرف‌کننده در هر سال است.

به‌طور خلاصه، اطلاعات موجود نشان می‌دهد که ضدبارداری‌های خوراکی خطر اختلالات مختلف قلبی عروقی را در تمام سنین و در بین سیگاری‌ها و غیر سیگاری‌ها افزایش می‌دهند. اگرچه به نظر می‌رسد این خطر در بین خانم‌های ۳۵ ساله یا مسن‌تری که به شدت سیگاری هستند، بیشتر باشد. واضح است که این عوامل خطر باید در هر بیماری که ضدبارداری خوراکی برای او تجویز می‌شود در نظر گرفته شود. برخی پژوهشگران اعتقاد دارند که باید قبل از شروع ضد بارداری‌های خوراکی غربالگری از نظر اختلالات انعقادی صورت گیرد.

۲. اختلالات گوارشی ــ بسیاری از موارد زردی کلستاتیک در بیمارانی که داروهای حاوی پروژستین مصرف کرده‌اند، گزارش شده است. شیوع این اختلالات از جمعیتی به جمعیت دیگر متفاوت است که این امر دخالت فاکتورهای ژنتیکی را عنوان می‌کند. زردی ایجاد شده با این عوامل شبیه سایر استروئیدهای ۱۷- آلکیل استخلاف شده است. این حالت اغلب در ۳ چرخه اول و به ویژه در زنان با سابقه زردی کلستاتیک طی بارداری مشاهده می‌شود. زردی و خارش، ۸-۱ هفته بعد از قطع دارو از بین می‌رود.

این عوامل همچنین شیوع بیماری‌های علامتی کیسه صفرا، از جمله کله‌سیستیت و کلانژیت را افزایش می‌دهند که شاید به علت تغییرات ناشی از یرقان و اسیدهای صفراوی (چنانچه در بالا توضیح داده شد) باشد.

همچنین به نظر می‌رسد، شیوع آدنومای کبدی در زنانی که ضد بارداری‌های خوراکی مصرف می‌کنند، افزایش یابد. بیماری ایسکمیک شکمی به‌طور ثانویه در اثر ترومبوز شریان سیلیاک، شریان‌ها و وریدهای مزانتر فوقانی و تحتانی نیز در زنانی که این داروها را مصرف می‌کنند گزارش شده است.

۳. افسردگی ــ افسردگی دلیلی کافی برای قطع درمان است که در حدود ۶ درصد، بیماران تحت درمان با برخی فرآورده‌ها، رخ می‌دهد.

۴. سرطان ــ وقوع تومورهای بدخیم در بیمارانی که ضدبارداری‌های خوراکی مصرف می‌کنند به‌طور وسیع مطالعه شده است. واضح است که این ترکیبات خطر سرطان اندومتر و تخمدان را کاهش می‌دهند. به نظر نمی‌رسد، مصرف ضد بارداری‌های خوراکی در بروز سرطان پستان در تمامی طول زندگی مصرف‌کننده‌ها، اثری داشته باشد ولی برخی مطالعات

خطر افزایش آن را در زنان جوان‌تر نشان داده‌اند. که احتمالاً ناشی از ظهور زودتر علائم کلینیکی ناشی از سرطان در زنان جوان می‌باشد. به تازگی ارتباطاتی بین خطر ایجاد سرطان دهانه رحم با مصرف ضد بارداری‌های خوراکی دیده شده است که در این افراد عفونت دهانه رحم یا پاپیلوماویروس، خطر سرطان دهانه رحم را افزایش می‌دهد.

۵. سایر موارد ــ علاوه بر اثرات بالا، تعدادی واکنش‌های ناخواسته دیگر نیز بدون اثبات علت آن‌ها از جمله ریزش موها و طاسی، اریتم مولتی‌فرم، اریتم ندوزوم و سایر اختلالات گزارش شده است.

موارد منع مصرف و احتیاطات

این داروها در بیماران مبتلا به ترومبوفلبیت، ترومبوآمبولی و اختلالات قلبی عروقی و عروق مغزی یا دارای سابقه این بیماری‌ها، ممنوع است. از این داروها نباید در درمان خونریزی واژینال با علت ناشناخته استفاده شود. در بیماران مستعد یا مبتلا به تومورهای شناخته شده پستان یا سایر بدخیمی‌های وابسته نیز استروژن منع مصرف دارد. از آنجایی که این فرآورده‌ها سبب تشدید اختلالات پیشین می‌شوند باید از تجویز آنها در بیماران مبتلا به بیماری کبدی، آسم، اگزما، میگرن، دیابت، افزایش فشارخون، نوریت اپتیک، نوریت رتروبولبار (نوریت خلف بصل‌النخاع) و اختلالات تشنجی خودداری کرد.

ضد بارداری‌های خوراکی ممکن است موجب ادم شوند و به این دلیل در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی یا کسانی که دچار ادم ناخواسته یا خطرناک هستند، باید با احتیاط زیادی مصرف شود.

استروژن‌ها ممکن است سبب افزایش رشد فیبروئیدها شوند. بنابراین در زنان مبتلا به این تومورها، عوامل حاوی حداقل استروژن و حداکثر پروژستین آندروژنی باید انتخاب شود. مصرف عوامل پروژستینی به تنهایی برای پیشگیری از ضد بارداری به ویژه در این قبیل بیماران می‌تواند مفید باشد (مطالب بعد را ببینید).

به کارگیری این عوامل در بزرگسالانی که اپی‌فیزهای استخوانی آنها هنوز به‌طور کامل بسته نشده است ممنوع است.

زنانی که ضد بارداری‌های خوراکی استفاده می‌کنند، باید از تداخلات مهم آنها با داروهای ضد میکروبی آگاه باشند. فلور طبیعی دستگاه گوارش، چرخه انتروهپاتیک (و فراهمی‌زیستی) استروژن‌ها را افزایش می‌دهد، داروهای ضد میکروبی که با این ارگانیسم‌ها تداخل دارند، ممکن است موجب کاهش اثربخشی ضد بارداری‌های خوراکی شوند. به علاوه، تجویز همزمان القاکننده‌های قوی آنزیم‌های میکروزومال متابولیزه‌کننده کبدی، همچون ریفامپین موجب کاتابولیسم کبدی استروژن‌ها یا پروژستین‌ها و کاهش اثربخشی ضدبارداری خوراکی می‌شوند.

پیشگیری از بارداری با پروژستین به تنهایی

دوزهای اندکی از پروژستین‌ها که به روش خوراکی یا کاشتنی در زیر پوست تجویز می‌شوند، می‌توانند به عنوان ضد بارداری استفاده شوند. این عوامل به ویژه در بیمارانی که تجویز استروژن برای آنها رضایت‌بخش نیست، مناسب است. فرآورده‌های مؤثری نیز به صورت وسایل داخل رحمی یا قرص‌های ترکیبی حاوی ۲۰-۳۰mcg اتینیل استرادیول وجود دارد. شیوع خونریزی‌های غیرطبیعی با این فرآورده‌ها بالاست.

پیشگیری از بارداری مؤثر می‌تواند با تزریق ۱۵۰ میلی‌گرم مدروکسی‌پروژسترون استات دپو (DMPA)[1] هر ۳ ماه یک بار حاصل شود. بعد از دوز میلی‌گرم۱۵۰، تخمک‌گذاری برای حداقل ۱۴ هفته مهار می‌شود. نزدیک به تمامی مصرف‌کنندگان دچار لکه‌بینی و خونریزی‌های غیرقابل پیش‌بینی به ویژه طی اولین سال مصرف، می‌شوند. لکه‌بینی و خونریزی با گذشت زمان کاهش می‌یابد و آمنوره رخ می‌دهد. این فرآورده در زنانی که بعد از قطع دارو به زودی قصد بارداری دارند مناسب نیست چون سرکوب تخمک‌گذاری گاه تا ۱۸ ماه بعد از آخرین تزریق ممکن است طول بکشد. مصرف طولانی مدت DMPA، باعث کاهش خونریزی در قاعدگی می‌گردد و خطر ابتلا به سرطان اندومتر را نیز پایین می‌آورد. سرکوب ترشح استروژن درون‌زاد می‌تواند موجب کاهش برگشت‌پذیر در تراکم استخوان شود و با تغییراتی که در لیپیدهای پلاسما ایجاد می‌کند، سبب افزایش خطر آترواسکلروز می‌گردد.

روش ایمپلنت پروژستینی با کاشتن کپسول‌های حاوی یک اتونوژسترل در زیر پوست انجام می‌شود. این کپسول‌ها یک پنجم تا یک سوم عوامل خوراکی استروئید را آزاد می‌کنند و بی‌نهایت مؤثرند. طول اثر آنها ۲ تا ۴ سال است. مقادیر کم هورمون اثر اندکی روی متابولیسم لیپوپروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها یا فشارخون دارد. از معایب آن می‌توان به، نیاز به جراحی برای کاشتن کپسول و خارج‌کردن آن و همچنین برخی

1- DMPA

خونریزی‌های نامنظم و غیر قابل پیش‌بینی‌تر اشاره کرد. ارتباط افزایش فشار داخل جمجمه با نوع جدیدی از کاشت با استفاده از نورژسترول[1] در تعداد کمی از زنان گزارش شده است. بیمارانی که دچار سردرد یا اختلالات بینایی می‌شوند، باید از نظر ادم پاپی چک شوند.

پیشگیری از بارداری با پروژستین‌ها در بیماران مبتلا به بیماری کبدی، افزایش فشارخون، سایکوز یا عقب‌ماندگی ذهنی، یا سابقه ترومبوآمبولی مفید می‌باشد. اثرات جانبی آن شامل: سردرد، گیجی، نفخ، افزایش وزن در حد ۱-۲kg و کاهش برگشت‌پذیر تحمل به گلوکز است.

داروهای ضدبارداری پس از مقاربت

با تجویز استروژن‌ها به تنهایی، پروژستین تنها یا ترکیبی (**صبح روز بعد**[2]) می‌توان از بارداری پیشگیری کرد. وقتی درمان تا ۷۲ ساعت بعد انجام شود اثربخشی آن ۹۹ درصد است. برخی روش‌های مؤثر در جدول ۴-۴۰ نشان داده شده است. هورمون‌ها، اغلب با داروی ضد استفراغ تجویز می‌شوند، چون ۴۰ درصد از بیماران دچار تهوع و استفراغ می‌شوند. سایر اثرات جانبی شامل سردرد، گیجی، درد سینه و کرامپ‌های شکمی و ساق پا است. تضادهای بسیار مشخص سبب در دسترس قرار گرفتن این داروها بدون نیاز به نسخه در ایالات متحده آمریکا شده است.

میفه‌پریستون[3] آنتاگونیست گیرنده پروژسترونی و گلوکوکورتیکوئیدی است که اثر لوتئولیتیک دارد و به عنوان داروی ضدبارداری بعد از آمیزش مؤثر است. وقتی با یک پروستاگلندین ترکیب شود اثر سقط‌کننده جنین نیز دارا است.

جدول ۴-۴۰ جدول زمانی برای مصرف ضد بارداری‌های پس از آمیزش

استروژن‌های کونژوگه: ۱۰mg سه بار در روز برای ۵ روز
اتینیل استرادیول: ۲/۵mg دو بار در روز برای ۵ روز
دی‌اتیل استیل بسترول: ۵۰mg روزانه برای ۵ روز
میفه‌پریستون: ۶۰۰mg یک بار با میزوپروستول ۴۰۰mcg یک بار[1]
L- نورژسترول: ۱/۵mg یک بار (طرح B یک قدم[2])
L- نورژسترول: ۰/۷۵mg دو بار در روز برای ۱ روز (مثلاً، برنامه B[2])
نورژسترول ۰/۵mg با اتینیل استرادیول ۰/۰۵mg (مثلاً اورال، پرون[2]): دو قرص و سپس دو قرص دیگر پس از ۱۲ ساعت

۱. میفه‌پریستون در روز ۱ و میزوپروستول روز ۳ داده می‌شود.

۲. به عنوان بسته ضد بارداری اورژانس فروخته می‌شود.

اثرات مفید ضد بارداری‌های خوراکی

مشخص شده است که کاهش دوز محتوای ضدبارداری‌های خوراکی به‌طور واضح اثرات جانبی خفیف و شدید را کاهش می‌دهد و روشی به نسبت ایمن و آسان را برای پیشگیری از بارداری برای بسیاری از زنان جوان مهیا می‌سازد. درمان با ضد بارداری‌های خوراکی فواید بسیاری هم از خود نشان داده است که ارتباطی با خاصیت ضد بارداری آنها ندارد. این فواید شامل کاهش خطرات کیست‌های تخمدان، سرطان تخمدان و اندومتر و بیماری‌های خوش‌خیم پستان است. شیوع اندکی از بارداری نابجا نیز وجود دارد. کمبود آهن و آرتریت روماتوئید در این افراد کمتر شایع است و علایم پیش از قاعدگی، دیسمنوره، اندومتریوز، آکنه و هیرسوتیسم ممکن است با مصرف آنها بهبود یابند.

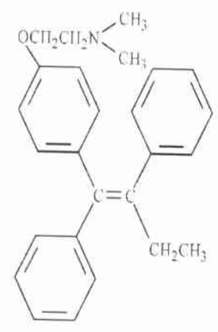
■ مهارکننده‌ها و آنتاگونیست‌های استروژن و پروژسترون

تاموکسیفن[4] و آگونیست‌های نسبی وابسته به استروژن‌ها

تاموکسیفن، مهارکننده آگونیست نسبی و رقابتی استرادیول برای گیرنده استروژن است (شکل ۵-۴۰) و اولین **تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن**[5] **(SERM)** است که تولید شده است. مکانیسم این آگونیست / آنتاگونیست بر گیرنده استروژن به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته اما به‌طور کامل ویژگی‌های آن تعیین نشده است که مکانیسم‌های پیشنهادی شامل تنظیم‌کننده‌های همزمان گیرنده استروژن هنگامی که به تاموکسیفن متصل می‌شوند نسبت به زمانی که استروژن متصل می‌شود. فعال‌سازی متنوع هترودایمرها ($ER\alpha$-$ER\beta$) در مقابل رقابت هومودایمری $ER\alpha$ توسط $ER\beta$ و سایرین. این دارو به‌طور وسیع در درمان تسکینی سرطان پستان در زنان یائسه به کار می‌رود و به عنوان پیشگیری‌کننده‌ای شیمیایی در برابر سرطان پستان در زنان در معرض خطر تأیید شده است (فصل ۵۴ را ببینید). این دارو یک عامل غیر استروئیدی است (ساختمان آن را در زیر ببینید) که به‌طور خوراکی تجویز می‌شود. سطح پلاسمایی آن ظرف چند ساعت به حداکثر می‌رسد. نیمه عمر تاموکسیفن در گردش خون ۱۴-۷ ساعت بوده و بیشتر از راه کبد دفع می‌شود. دوز آن ۲۰mg-۱۰ دو بار در روز است. گرگرفتگی، تهوع و

1- Norgestrol
2- Morning after
3- Mifepriston
4- Tamoxifen
5- Selective esterogen receptor modulator

استفراغ در ۲۵٪ بیماران اتفاق می‌افتد و در بسیاری دیگر نیز عوارض جانبی کم اهمیت نیز دیده شده است. مطالعات روی بیماران تحت درمان با تاموکسیفن (به عنوان درمان کمکی در ابتدای سرطان پستان)، موجب ۳۵٪ کاهش در بروز سرطان پستان در سمت مقابل گردیده است. اگرچه این درمان کمکی مدت بیش از ۵ سال در بیماران مبتلا به سرطان پستان، سرانجام موجب هیچ بهبودی نشده است. درحقیقت، لاین‌های مقاوم سلول‌های توموری ممکن است تاموکسیفن را به عنوان یک آگونیست شناسایی کنند تا آنتاگونیست که احتمالاً به واسطه تغییرات تنظیم‌کننده‌های همزمان و تداخل با گیرنده استروژن است. **تورمیفن**[1]، ترکیبی است که از نظر ساختار، ویژگی‌ها، کاربرد و سمیت شبیه به تاموکسیفن است.



Tamoxifen

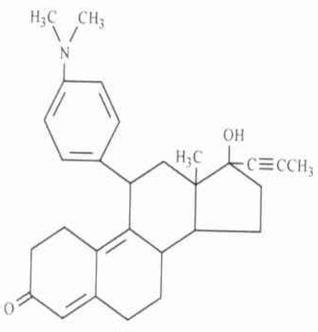
پیشگیری از کاهش تراکم استخوان ستون مهره کمری و تغییرات لیپید پلاسما همراه با کاهش خطر آترواسکلروز نیز در بیماران تحت درمان با تاموکسیفن متعاقب یائسگی (ایجاد شده به صورت خود به خود یا با جراحی) گزارش شده است. اگرچه این فعالیت آگونیستی، رحم را نیز تحت تأثیر قرار داده و موجب افزایش خطر سرطان اندومتر می‌شود.

رالوکسیفن[2]، آگونیست ـ آنتاگونیست نسبی (SERM) دیگری از استروژن در برخی (و نه همهٔ) بافت‌های هدف می‌باشد. اثرات مشابهی روی لیپیدها و استخوان دارد، اما اثرات تحریکی بر پستان و اندومتر ندارد. با وجود اثر گذر اول بسیار بالا، رالوکسیفن حجم توزیع و نیمه عمر (>۲۴ ساعت) بسیار بالایی دارد، بنابراین می‌توان آن را به صورت یک بار در روز تجویز نمود. رالوکسیفن در ایالات متحده به عنوان پیشگیری‌کننده از پوکی استخوان در زمان یائسگی و پروفیلاکسی سرطان پستان در زنان با عوامل خطر تأیید شده است. SERMهای جدید به تازگی تولید شده و بازدوکسیفن در ترکیب با استروژن‌های کونژدگه جهت درمان علامتی منوپوز و پروفیلاکسی استوپروز پس از قاعدگی کاربرد دارد.

کلومیفن[3] آگونیست نسبی قدیمی‌تر و استروژن ضعیفی است که به عنوان مهارکننده رقابتی استروژن‌های درون‌زاد عمل می‌کند (شکل ۵-۴۰). مشخص شده که این ماده عامل القاکننده تخمک‌گذاری است (ادامه مطلب را ببینید).

میفه‌پریستون[4]

میفه‌پریستون، یک "۱۹- نوراستروئید" است که به‌طور محکم به گیرنده پروژسترون می‌چسبد و فعالیت آن را مهار می‌کند. این دارو در ۸۰٪ زنان هنگامی که در میانه فاز لوتئینی چرخه قرار دارند تجویز می‌شود و دارای خاصیت لیزکننده جسم زرد (لوتئولیتیک) است. هر چند مکانیسم این اثر ناشناخته است اما موجب شده تا از میفه‌پریستون به عنوان ضد بارداری استفاده شود. این ترکیب نیمه عمر طولانی دارد، بنابراین دوزهای زیاد آن می‌تواند فاز فولیکولی چرخه را طولانی کرده و مصرف درازمدت آن را با مشکل مواجه می‌سازد. تک دوز ۶۰۰mg از آن می‌تواند در اورژانس ضدبارداری بعد از مقاربت مؤثر باشد، اگرچه ممکن است موجب تخمک‌گذاری تأخیری در چرخه بعدی گردد. چنانچه در فصل ۳۹ آمده است، این دارو به گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی متصل می‌شود و به عنوان یک آنتاگونیست عمل می‌کنند. مطالعات بالینی محدودی نشان داده‌اند که میفه‌پریستون یا سایر آنالوگ‌های با ویژگی‌های مشابه می‌توانند در درمان اندومتریوز، سندرم کوشینگ، سرطان پستان و احتمالاً سایر نئوپلاسم‌ها مثل مننژیوما که حاوی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی یا پروژسترونی هستند، مفید واقع شوند.



Mifepristone

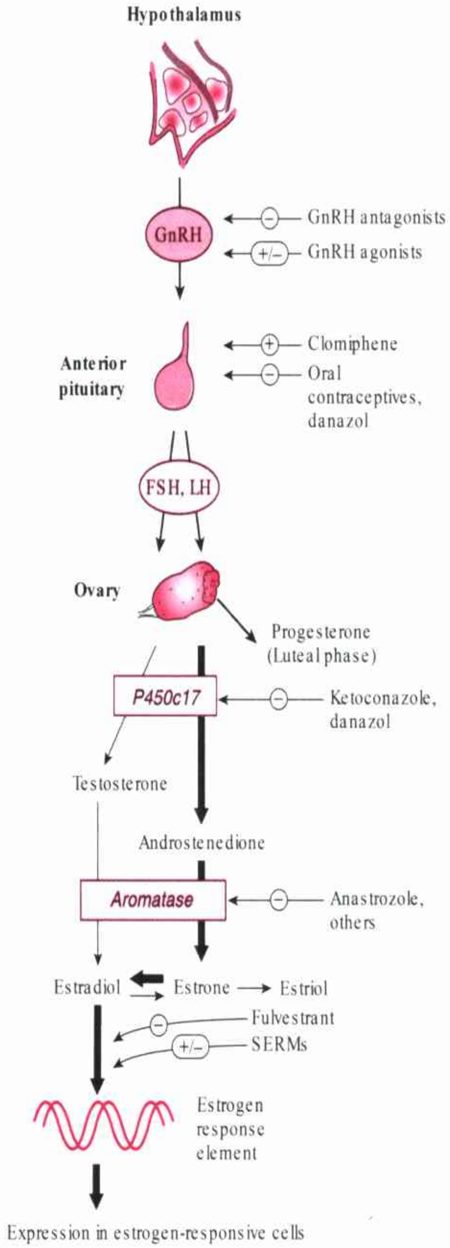
1- Toremifene
2- Raloxifen
3- Clomiphene
4- Mifepristone

کاربرد اصلی میفه‌پریستون، پایان‌دادن به بارداری در مراحل ابتدایی آن است. دوزهای ۶۰۰mg/d–۴۰۰ برای ۴ روز یا ۸۰۰mg/d برای دو روز، بارداری را در بیش از ۸۵٪ خانم‌های مورد مطالعه، با موفقیت خاتمه داده است. اثر جانبی اصلی آن طولانی‌شدن خونریزی است که غالباً نیازی به درمان ندارد. ترکیب یک دوز منفرد خوراکی ۶۰۰mg از میفه‌پریستون و شیاف واژینال حاوی ۱mg پروستاگلندین E_1 یا میزوپروستول خوراکی در بیش از ۹۵٪ بیماران، طی ۷ هفته اول بعد از نزدیکی به بارداری خاتمه می‌دهد. اثرات جانبی آن شامل استفراغ، اسهال و دردهای شکمی یا لگنی است. ۵٪ از بیماران، دچار خونریزی واژینال می‌شوند که نیازمند درمان هستند. به علت این عوارض جانبی میفه‌پریستون، فقط از سوی پزشک در مراکز تنظیم خانواده تجویز می‌گردد. **توجه:** در تعداد اندکی از نمونه‌ها، استفاده از یک قرص واژینال پروستاگلندین می‌تواند موجب سپسیس شود، بنابراین پیشنهاد می‌شود هر دو دارو از راه خوراکی به بیمار داده شود.

ZK98734 (لیلوپریستون[1])، مهارکننده قوی پروژسترون و داروی سقط‌آور در دوزهای ۲۵mg دو بار در روز باشد. به نظر می‌رسد این دارو شبیه میفه‌پریستون، فعالیت ضد گلوکوکورتیکوئیدی داشته باشد.

دانازول[2]

دانازول، مشتق ایزوکسازول از اتی‌استرون (17α- اتینیل تستوسترون) با فعالیت‌های ضعیف پروژستینی، آندروژنی و گلوکوکورتیکوئیدی است که، در سرکوب عملکرد تخمدان استفاده می‌گردد. دانازول آزادسازی ناگهانی LH و FSH را در اواسط چرخه مهار می‌کند و می‌تواند موجب افزایش جبرانی در LH و FSH متعاقب اخته‌کردن در حیوانات گردد، اما در زنان سالم، سطح پایه LH و FSH را به‌طور مؤثری کاهش نمی‌دهد (شکل ۵–۴۰). دانازول به گیرنده‌های آندروژن، پروژسترون و گلوکوکورتیکوئید اتصال می‌یابد و می‌تواند گیرنده آندروژن را به داخل هسته انتقال داده و آغازگر سنتز RNA اختصاصی آندروژن باشد. این دارو به گیرنده‌های استروژنی درون سلولی متصل نمی‌شود اما به گلوبولین‌های متصل‌شونده به هورمون جنسی و کورتیکواستروئیدها متصل می‌گردد. این دارو موجب مهار P450scc (آنزیم جداکننده زنجیره جانبی کلسترول)، 3β- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، 17α- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، P450c17 (17α- هیدروکسیلاز)، P450c11 (11β-



شکل ۵–۴۰. کنترل ترشح تخمدان و عملکرد هورمون‌های تخمدانی در فاز فولیکولی، تخمدان به‌طور عمده استروژن‌ها تولید می‌کند؛ در فاز لوتئینی استروژن‌ها و پروژسترون تولید می‌شود (SERM، تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن). متن را ببینید.

1- Liloprisotne   2- Danazol

هیدروکسیلاز) و P450c21 (21β- هیدروکسیلاز) می‌گردد. اگرچه‌این دارو، آروماتاز (آنزیم مورد نیاز در سنتز استروژن) را مهار نمی‌کند. این دارو احتمالاً به دنبال رقابت با پروژسترون در اتصال به پروتئین‌ها، کلیرانس متوسط این هورمون را افزایش می‌دهد، ممکن است اثرات مشابهی روی سایر هورمون‌های استروئیدی فعال داشته باشد. اتی‌استرون[1]، متابولیت مهم دانازول است که هر دو اثر پروژستینی و آندروژنی خفیفی دارند.

دانازول در انسان به آرامی متابولیزه می‌شود و نیمه عمری بیش از ۱۵ ساعت دارد. بنابراین هنگامی که دو بار در روز تجویز می‌شود، سطح پایداری از آن در گردش خون ایجاد می‌شود. این دارو به میزان بالایی در کبد، آدرنال و کلیه‌ها تغلیظ شده و در مدفوع و در ادرار ترشح می‌گردد.

دانازول، به عنوان مهارکننده عملکرد گنادها به کار می‌رود. کاربرد اصلی آن در درمان اندومتریوز است. این دارو به این منظور، در دوز ۶۰۰mg/d تجویز می‌شود. این دوز تا ۴۰۰mg/d بعد از ۱ ماه و به ۲۰۰mg/d طی دو ماه کاهش می‌یابد. در حدود ۸۵٪ از بیماران بعد از ۱۲-۳ ماه بهبود می‌یابند.

دانازول در درمان بیماری فیبروسیستیک و اختلالات هماتولوژیک یا آلرژیک از جمله هموفیلی، بیماری کریسمس، پورپورای ترومبوسیتیک ایدیوپاتیک (ITP) و ادم آنژیونوروتیک نیز استفاده می‌شود.

از اثرات جانبی مهم آن، می‌توان به افزایش وزن، ادم، کاهش اندازه پستان‌ها، آکنه، پوست چرب ،افزایش رشد مو، بم‌شدن صدا، سردرد، گرگرفتگی، تغییر در میل جنسی، و کرامپ‌های عضلانی اشاره نمود. اگرچه اثرات جانبی خفیف آن بسیار شایع است، اما گاه لازم می‌شود دارو قطع گردد. به ندرت ممکن است، دانازول، به علت فعالیت ذاتی گلوکوکورتیکوئیدی موجب سرکوب آدرنال گردد.

دانازول باید با احتیاط فراوان در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کبدی استفاده گردد، چون در برخی بیماران آسیب‌های خفیف تا متوسط به سلول‌های کبدی یا تغییر در آنزیم‌های آن گزارش شده است. همچنین تجویز آن طی بارداری و شیردهی ممنوع است، چون موجب اختلالات دستگاه ادراری تناسلی در نوزاد می‌گردد.

سایر مهارکننده‌ها

آناستروزول[2]، مهارکننده انتخابی غیر استروئیدی آروماتاز (آنزیم مورد نیاز در سنتز استروژن ـ شکل‌های ۲-۴۰ و ۵-۴۰) است که در زنان مبتلا به تورموهای پستانی مقاوم به تاموکسیفن مفید است (فصل ۵۴ را ببینید)، **لتروزول**[3] نیز مشابه آن است. **اکسمستان**[4] یک مولکول استروئیدی است که مهارکننده برگشت‌ناپذیر آروماتاز بوده و شبیه آناستروزول و لتروزول، برای مصرف در زنان مبتلا به سرطان پیشرفته پستان تأیید شده است (فصل ۵۴ را ببینید).

چندین مهارکننده آروماتاز در دست کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به سرطان پستان هستند. **فادروزول**[5]، مهارکننده خوراکی غیراستروئیدی (تری‌آزول) برای آروماتاز است، اما به نظر می‌رسد این ترکیبات به اندازه تاموکسیفن مؤثر باشند. علاوه بر این که از مهارکننده‌های آروماتاز در سرطان پستان استفاده می‌شود، به عنوان درمان کمکی به عنوان آنتاگونیست‌های آندروژن در درمان بلوغ زودرس و به عنوان درمان اولیه در سندرم آروماتاز اضافی به کار می‌روند.

فولوسترانت[6]، آنتاگونیست خالص گیرنده استروژن است که به هر حال مؤثرتر از اثرات آگونیستی نسبی در برخی بیمارانی است که به تاموکسیفن مقاوم شده‌اند. ICI 164، 384، آنتاگونیستی جدید است که دیمرشدن گیرنده استروژن اشغال شده را مهار و با اتصال آن به DNA تداخل ایجاد می‌کند. همچنین این دارو به‌طور آزمایشی در بیماران مبتلا به سرطان پستانی که به تاموکسیفن مقاوم شده‌اند، استفاده گردیده است.

GnRH و آنالوگ‌های آن (**نافارلین**[7] و **بوسرلین**[8] و غیره) در تحریک و مهار عملکرد تخمدان بااهمیتند. این داروها در فصل ۳۷ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

عوامل القاکننده تخمک‌گذاری

کلومیفن

کلومیفن سیترات[9]، آگونیست نسبی استروژن است که بسیار شبیه استروژن کلرو تری‌آنیسن است (شکل ۳-۴۰). این ترکیبات وقتی به صورت خوراکی مصرف می‌شوند، به خوبی جذب می‌گردند. نیمه عمری برابر ۷-۵ روز داشته و ابتدا در ادرار دفع می‌گردند. اتصال به پروتئین و گردش روده‌ای کبدی قابل توجهی داشته و در بافت چربی توزیع می‌شوند.

1- Ethistrone
2- Anastrozole
3- Letrozole
4- Exemestane
5- Fadrozole
6- Fulvestrant
7- Nafarelin
8- Buserelin
9- Clomiphene citrate

اثرات فارماکولوژیک

A. مکانیسم عمل

کلومیفن، آگونیست نسبی گیرنده‌های استروژن می‌باشد. بهترین حالت دیدن اثرات آگونیستی استروژنی در حیواناتی است که گناد ندارند. همچنین نشان داده شده است که کلومیفن به‌طور مؤثری، عملکرد استروژن‌های قوی‌تر را مهار می‌کند. در انسان‌ها این امر منجر به افزایش ترشح گونادوتروپین‌ها و استروژن‌ها با مهار اثر فیدبک منفی استرادیول روی گونادوتروپین‌ها می‌گردد (شکل ۵-۴۰).

B. اثرات

اهمیت فارماکولوژیکی این ترکیب، توانایی آن‌ها در تحریک تخمک‌گذاری در زنان مبتلا به الیگومنوره یا آمنوره و اختلالات عملکرد تخمک‌گذاری است. بسیاری از بیماران از سندرم پلی‌سیستیک تخمدان (اختلال شایعی که در حدود ۷٪ از زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد)، رنج می‌برند. ویژگی این سندرم هیپرآندروژنیسم تخمدان وابسته به گونادوتروپین آن است که با عدم تخمک‌گذاری و ناباروری همراه است. این اختلال اغلب با هیپرآندروژنیسم آدرنال همراه می‌باشد. کلومیفن احتمالاً تأثیر فیدبک مهاری استروژن‌ها روی هیپوتالاموس را مهار می‌کند و موجب افت گونادتروپین‌ها و در نهایت تخمک‌گذاری می‌شود.

کاربرد بالینی

کلومیفن، در درمان اختلالات تخمک‌گذاری در بیمارانی که می‌خواهند باردار شوند استفاده می‌گردد. معمولاً یک تخمک‌گذاری منفرد با یک دوره منفرد درمانی القاء می‌گردد و بیمار باید دوباره تا ایجاد بارداری درمان شود. چون عملکرد طبیعی تخمک‌گذاری اغلب با یک دوره درمان حاصل نمی‌شود، این ترکیب در بیمارانی که نارسایی تخمدان و یا هیپوفیز دارند به کار می‌رود.

هنگامی که کلومیفن در دوزهای ۱۰۰mg/d برای ۵ روز تجویز می‌شود، افزایش LH و FSH در پلاسما بعد از چندین روز مشاهده می‌گردد. در بیمارانی که تخمک‌گذاری انجام می‌دهند متعاقب افزایش اولیه، افزایش ثانویه سطوح گونادوتروپین درست قبل از تخمک‌گذاری رخ می‌دهد.

عوارض جانبی

شایع‌ترین اثر ناخواسته در بیماران درمان شده با این دارو، گرگرفتگی است که با قطع دارو خفیف شده و ناپدید می‌شود. گزارش‌های نادری از علایم چشمی ناشی از تشدید و طولانی‌شدن پس تصویرها[1] داده شده است. بیشتر این عوارض کوتاه مدت هستند. سردرد، یبوست، واکنش‌های حساسیت پوستی و ریزش موی برگشت‌پذیر نیز به ندرت گزارش شده‌اند.

مصرف مؤثر کلومیفن با برخی تحریکات تخمدان و معمولاً با بزرگ‌شدن تخمدان همراه است. میزان بزرگ‌شدن تخمدان و شیوع آن، در بیمارانی که قبل از درمان تخمدان بزرگ داشته‌اند بیشتر است.

علایم مختلف دیگری نیز چون تهوع، استفراغ، افزایش فشار عصبی، افسردگی، خستگی، درد پستان. افزایش وزن، تکرر ادرار و قاعدگی شدید گزارش شده است، اگرچه به نظر می‌رسد این اثرات نتیجه تغییرات هورمونی با چرخه قاعدگی تخمک‌گذاری شده باشد تا اثر خود دارو. بروز چند قلوزایی تقریباً ۱۰٪ است. هنگامی که کلومیفن ناآگاهانه در زنان باردار مصرف شود، عارضه‌ای نخواهد داشت.

موارد منع مصرف و احتیاطات

احتیاطات ویژه‌ای در بیماران مبتلا به تخمدان‌های بزرگ باید در نظر گرفت. تصور می‌شود این زنان به این دارو حساس‌تر باشند و بایستی دوزهای کمتری مصرف کنند. هر بیماری که از علایم شکمی شکایت داشته باشد باید به دقت بررسی شود. حداکثر بزرگ‌شدن تخمدان بعد از دوره ۵ روزه ایجاد می‌شود و بسیاری بیماران افزایش قابل لمسی در اندازه تخمدان در روزهای هفتم تا دهم نشان می‌دهند. درمان با کلومیفن برای بیش از ۱ سال خطر سرطان درجه پایین تخمدان را افزایش می‌دهد؛ اگرچه شواهدی برای این تأثیر در دسترس نیست.

همچنین در بیمارانی که علایم چشمی مرتبط با مصرف کلومیفن دارند، باید با احتیاط ویژه به کار برده شود، چون این علایم ممکن است برای فعالیت‌هایی همچون رانندگی بسیار خطرناک باشد.

سایر داروهای مورد استفاده در اختلالات تخمدان

علاوه بر کلومیفن، سایر عوامل هورمونی و غیر هورمونی نیز در درمان اختلالات تخمدان به کار می‌روند که در فصل ۳۷ بحث شده‌اند.

1- After image

■ بیضه (آندروژن‌ها و استروئیدهای آنابولیک، آنتی‌آندروژن‌ها و پیشگیری از باروری در مردان)

بیضه شبیه تخمدان هم گامت تولید می‌کند و هم به عنوان غده درون‌ریز عمل می‌کند. شروع عمل تولید گامت در بیضه‌ها به‌طور وسیعی تحت کنترل ترشح FSH از هیپوفیز است. غلظت‌های بالای تستوسترون به‌طور موضعی برای تداوم تولید اسپرم در لوله‌های سمنیفر لازم است. سلول‌های سرتولی در لوله‌های سمنیفر ممکن است منشأ استرادیول تولید شده در بیضه‌ها باشند که از راه آروماتیزه‌کردن موضعی آن، تستوسترون تولید شود. با تحریک LH، تستوسترون در سلول‌های بینابینی یا لیدیگ[1] (که در فضای بین لوله‌های سمنیفر یافت می‌شوند)، تولید می‌گردد.

سلول‌های سرتولی در بیضه‌ها، پروتئین‌های فعال گوناگونی را سنتز و ترشح می‌کنند، که از این جمله می‌توان به فاکتور مهارکننده مجرای مولرین، اینهیبین، و اکتیوین اشاره نمود. به نظر می‌رسد اینهیبین و اکتیوین در این جا همانند تخمدان، از ژن‌هایی تولید شوند که یک زیر واحد معمولی α و دو زیر واحد A و B از β را تولید می‌کنند. اکتیوین متشکل از دو زیر واحد β می‌باشد. دو نوع اینهیبین وجود دارد (B, A) که شامل ($\beta_A\beta_B$) زیر واحد α و یکی از زیر واحدهای β است. اکتیوین آزادسازی FSH از هیپوفیز را تحریک می‌کند که از نظر ساختاری شبیه فاکتور مبدل رشدی[2] β است که FSH را افزایش می‌دهد. اینهیبین در اتصال با تستوسترون و دی هیدروتستوسترون پاسخگوی مهار فیدبکی ترشح FSH هیپوفیز است.

آندروژن‌ها و استروئیدهای آنابولیک

در انسان‌ها، مهم‌ترین آندروژن ترشح شده از بیضه‌ها، تستوسترون است. مسیر سنتز تستوسترون در بیضه‌ها شبیه آن چیزی است که برای تخمک و غده آدرنال شرح داده شده است (شکل ۱-۳۹ و ۲-۴۰).

در مردان روزانه نزدیک به 8mg تستوسترون تولید می‌گردد. در حدود ۹۵٪ از آن در سلول‌های لیدیگ و تنها ۵٪ در غدد آدرنال تولید می‌شود. بیضه‌ها مقادیر اندکی از سایر آندروژن‌های قوی، دی‌هیدروتستوسترون و آندروژن‌های ضعیف همچون آندروستن‌دیون و دی‌هیدرواپی‌آندروسترون را نیز تولید می‌کنند. پرگننولون، پروژسترون و مشتقات ۱۷- هیدروکسیله شده آنها نیز به‌طور جزئی آزاد می‌شوند. سطوح پلاسمایی تستوسترون در مردان حدود 0/6mcg/dL بعد از بلوغ است و به‌نظر می‌رسد بعد از سن ۵۰ سالگی کاهش یابد. میزان تستوسترون در پلاسمای زنان تقریباً 0/03mcg/dL است و تقریباً به مقدار مساوی از تخمدان و آدرنال و با تبدیل محیطی آن از سایر هورمون‌ها مشتق می‌گردد.

حدود ۶۵٪ از تستوسترون موجود در گردش خون به گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی متصل می‌شود. SHBG بر اثر استروژن و هورمون تیروئید و همچنین در بیماران مبتلا به سیروز کبدی افزایش می‌یابد. این پروتئین با آندروژن و هورمون رشد و به‌طور کمتری در افراد چاق کاهش می‌یابد. بیشتر تستوسترون باقی‌مانده به آلبومین متصل می‌شود. تقریباً ۲٪ باقی‌مانده به صورت آزاد و برای ورود به سلول و اتصال به گیرنده‌های داخل سلولی در دسترس می‌باشد.

متابولیسم

در بسیاری از بافت‌های هدف، تستوسترون توسط 5α- ردوکتاز به دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌گردد. در این بافت‌ها دی‌هیدروتستوسترون، آندروژن فعال اصلی است. تبدیل تستوسترون به استرادیول بر اثر P450 آروماتاز نیز در برخی بافت‌ها رخ می‌دهد، از جمله بافت چربی، کبد و هیپوتالاموس که مکان‌هایی مهم برای تنظیم عملکرد گنادی هستند.

مسیر مهم تجزیه تستوسترون در انسان‌ها در کبد با احیا باند دوگانه و کتون حلقه A رخ می‌دهد که همانند سایر استروئیدها به شکل D^4- کتون در حلقه A است. این امر منجر به تولید مواد غیرفعالی همچون آندروسترون و اتیوکولانون می‌شود که سپس کونژوگه و در ادرار ترشح می‌گردند.

آندروستن‌دیون، دهیدرواپی آندروسترون (DHEA) و دهیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEAS) در مقادیر محسوس در انسان‌ها تولید می‌شود (اگرچه بیشتر در غدد آدرنال تولید می‌گردند تا بیضه‌ها). آنها تا حدودی در پدیده بلوغ نقش دارند و سایر تغییرات بلوغی وابسته به آندروژن را در انسان حمایت می‌کنند از جمله رشد ابتدایی موهای عانه و زیربغل و بلوغ استخوان. چنانچه در فصل ۳۹ توضیح داده شد، برخی مطالعات نشان داده‌اند که DHEA و DHEAS ممکن است دارای اثرات دیگری بر سیستم عصبی مرکزی و اعمال متابولیکی که موجب افزایش طول عمر در خرگوش می‌گردد باشند. در مردان ممکن است موجب روحیه خوب و مهار آترواسکلروز شوند. به تازگی در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما بر

1- Leydig
2- Transforming growth factor

روی بیماران مبتلا به DHEA ،SLE برخی اثرات مفید را از خود نشان داده است (فصل ۳۹ مبحث آندروژن‌های آدرنال را ببینید). آندروژن‌های آدرنال شبیه تستوسترون متابولیزه می‌شوند. هر دو استروئید (به ویژه آندروستن‌دیون) می‌توانـد در مقادیر جزیی (۵-۱٪) در بافت‌های محیطی به استرون تبدیل گردد. آنزیم P450 آروماتاز که موجب این تبدیل می‌شود، در مغز نیز یافت می‌گردد و تصور می‌رود نقش مهمی در نمو داشته باشد.

اثرات فیزیولوژیک

در جنس مذکر سالم، تستوسترون یا متابولیت فعالش، 5α- دی‌هیدروتستوسترون، پاسخگوی بسیاری تغییرات هنگام بلوغ می‌باشد. علاوه بر ویژگی‌های عمومی پیشبرنده رشد در بافت‌های بدن، این هورمون‌ها موجب رشد آلت تناسلی و اسکروتوم می‌شوند. تغییرات ایجاد شده در پوست، شامل رشد موهای عانه، زیر بغل و صورت است. غدد سباسه فعال‌تر می‌شوند و پوست ضخیم‌تر و چرب‌تر می‌گردد. حنجره رشد می‌کند و طناب‌های صوتی ضخیم‌تر می‌شوند و منجر به ایجاد صدای با فرکانس پایین‌تر می‌گردد. رشد اسکلتی تحریک شده و بسته‌شدن اپی‌فیز تسریع می‌گردد .اثرات دیگری نیز از جمله رشد پروستات و کیسه‌های منی، تیره‌شدن رنگ پوست و افزایش گردش خون پوستی رخ می‌دهد. آندروژن‌ها نقش مهمی در تحریک و نگهداری عملکرد جنسی در آقایان ایفا می‌کنند. آندروژن‌ها موجب افزایش توده ماهیچه‌های بدن، تحریک رشد موهای بدن و ترشح سبوم می‌گردند. اثرات متابولیک آن شامل کاهش اتصال هورمون و سایر پروتئین‌های حامل و افزایش سنتز فاکتورهای انعقادی، تری‌گلیسرید لیپاز، α_1- آنتی‌تریپسین، هاپتوگلوبین و اسید سیالیک است. همچنین آنها ترشح اریتروپویتین از کلیه را تحریک کرده و مقادیر HDL را کاهش می‌دهند.

استروئیدهای صناعی با عملکرد آندروژنی و آنابولیکی

تستوسترون هنگامی که از راه خوراکی تجویز می‌شود، به سرعت جذب می‌گردد، اگرچه به میزان زیادی به متابولیت‌های غیر فعال تبدیل می‌گردد و فقط حدود یک ششم از دوز تجویزی به شکل فعال در دسترس قرار می‌گیرد. تستوسترون را می‌توان از راه تزریقی هم به کار برد، اما زمان جذب طولانی‌تر و فعالیت بیشتری دارد. اشکال تزریقی آن به صورت استرهای پروپیونات، انانتات، آندکانوات یا سیپونات است. این مشتقات هیدرولیز شده و در محل تزریق، تستوسترون آزاد می‌گردد. مشتقات آلکیله تستوسترون در مکان ۱۷، مثل متیل تستوسترون و فلوکسی‌مسترون هنگامی که از راه دهانی مصرف شوند، فعال می‌شوند.

تستوسترون و مشتقاتش برای اثرات آنابولیکی‌شان هم استفاده می‌شوند. اگرچه تستوسترون و سایر استروئیدهای فعال شناخته شده می‌توانند به شکل خالص جداسازی و توزین گردند، ولی هنوز هم ارزیابی بیولوژیکی در کشف ترکیبات جدید به کار می‌رود. برخی از این گونه مطالعات بر حیوانات، اثرات آنابولیک ترکیبات با اثرات تروفیک روی ماهیچه‌ها و کاهش دفع نیتروژن را مشخص می‌سازد که جدا از سایر آثار آندروژنی است. این مسئله سبب شده است که تعداد قابل توجهی از این ترکیبات با اثرات آنابولیک و ضعیف از نظر آندروژنی به بازار عرضه شوند. متاسفانه این عدم ارتباط بین آثار آنابولیک و آندروژنی در انسان نسبت به حیوانات کمتر برجسته است (جدول ۵-۴۰) و همگی، آندروژن‌های قوی هستند.

اثرات فارماکولوژیک

A. مکانیسم عمل

مانند سایر استروئیدها، تستوسترون از راه عضلانی در سلول‌های هدف عمل می‌کند. در پوست، پروستات، کیسه‌های منی و اپیدیدیم، تستوسترون با 5α- ردوکتاز به 5α- دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌شود. در این بافت‌ها، دی‌هیدروتستوسترون، آندروژن غالب است. توزیع این آنزیم در جنین مختلف است و تأثیر مهمی بر تکامل دارد.

تستوسترون و دی هیدروتستوسترون به گیرنده درون سلولی آندروژن متصل می‌شوند و یک سری از وقایع شبیه آن چیزی که در بالا برای استرادیول و پروژسترون توضیح داده شد، آغاز می‌شود که منجر به رشد، تمایز و سنتز آنزیم‌های مختلف و سایر پروتئین‌های عملکردی می‌گردد.

B. اثرات

آندروژن‌ها در هنگام بلوغ، در جنس مذکر، سبب تکامل ویژگی‌های ثانویه جنسی می‌شوند (مطالب قبل را ببینید). در صورت تجویز دوزهای زیادی از تستوسترون یا مشتقاتش به تنهایی در بزرگسالان، ترشح گونادوتروپین‌ها سرکوب آتروفی بافت بینابینی و مجاری بیضه ایجاد می‌گردد. از آنجایی که دوزهای زیادی از آندروژن‌ها برای سرکوب ترشح گونادوتروپین نیاز است، گمان می‌رود که اینهیبین در ترکیب با آندروژن،

جدول ۵-۴۰ آندروژن‌ها: فرآورده‌های در دسترس و نسبت فعالیت آندروژنیک به آنابولیکی در حیوانات

دارو	فعالیت آندروژنیک به آنابولیکی
تستوسترون	۱:۱
تستوسترون سایپیونات	۱:۱
تستوسترون انانتات	۱:۱
متیل تستوسترون	۱:۱
فلوکسی‌مسترون	۱:۲
اکسی‌متولون	۱:۳
اکساندرولون	۱:۳-۱:۱۳
ناندرولون دکانوات	۱:۲/۵-۱:۴

پاسخگوی کنترل فیدبکی ترشح آن باشد. آندروژن‌ها در زنان قادرند تغییراتی را شبیه آن چه قبل از بلوغ مردان رخ می‌دهد، ایجاد کنند. این تغییرات شامل رشد موهای صورت و بدن، بم‌شدن صدا، بزرگ‌شدن کلیتوریس، ریزش موهای جلوی سر و عضلات برجسته است. آندروژن‌های طبیعی، تولید اریتروسیت را تحریک می‌کنند.

تجویز آندروژن‌ها از دفع نیتروژن در ادرار می‌کاهد و سبب افزایش سنتز پروتئین یا کاهش تجزیه پروتئین در بدن می‌گردد. این اثر در زنان و کودکان بارزتر از مردان است.

کاربردهای بالینی

A. درمان جایگزینی آندروژن‌ها در مردان

آندروژن‌ها، به عنوان درمان جایگزین یا تقویت‌کننده آندروژن‌های درون‌زاد در مردان دچار هیپوگونادیسم به کار می‌رود (جدول ۶-۴۰). حتی در صورت کم کاری هیپوفیز، آندروژن‌ها بیشتر از گونادوتروپین مصرف می‌شوند، مگر هنگامی که هدف اسپرماتوژنز باشد. در بیماران مبتلا به کم‌کاری هیپوفیز، آندروژن‌ها تا هنگام بلوغ به رژیم درمانی اضافه نمی‌شوند و در زمان بلوغ هم دوز به تدریج افزایش داده می‌شود تا رشد تسریع شود و ویژگی‌های ثانویه جنسی کامل گردد. در این بیماران، درمان باید با عوامل طولانی اثری مثل تستوسترون انانتات[1] یا سایپیونات[2] در دوزهای ۵۰mg به‌طور عضلانی شروع شود. ابتدا هر ۴ هفته سپس هر ۳ هفته و سرانجام هر ۲ هفته یک بار دارو تجویز می‌شود تا تغییراتی که باید در یک دوره سه ماهه رخ دهد، ایجاد شود. این دوز سپس دو برابر شده و به ۱۰۰mg هر دو هفته یک بار می‌رسد تا بلوغ کامل شود. در نهایت، این دوز در

جدول ۶-۴۰ محصولات آندروژنی برای درمان جایگزین

دارو	راه مصرف	میزان مصرف
متیل تستوسترون	خوراکی	۲۵-۵۰mg/d
	زیرزبانی (دهانی)	۵-۱۰mg/d
فلوکسی‌مسترون	خوراکی	۲-۱۰mg/d
تستوسترون انانتات	داخل عضلانی	متن را ببینید
تستوسترون سایپیونات	داخل عضلانی	متن را ببینید
تستوسترون	ترانس‌درمال	۲/۵-۱۰mg/d
	ژل موضعی (۱٪)	۵-۱۰g/d

بزرگسالان به ۲۰۰mg هر دو هفته یک بار می‌رسد.

تستوسترون پروپیونات، با وجود قوی‌بودن، دوره عمل کوتاهی دارد و در عمل برای استفاده‌های طولانی اثر به کار نمی‌رود. تستوسترون آندکانوات[3] را می‌توان از راه خوراکی داد و مقادیر زیادی از این استروئید را به‌طور دو بار در روز (مثلاً ۴۰mg/d) تجویز کرد. اگرچه این حالت پیشنهاد نمی‌شود چون تجویز تستوسترون خوراکی موجب تومورهای کبدی می‌گردد. تستوسترون را می‌توان از راه پوستی، به وسیله چسب یا ژل پوستی در اسکلروتال یا نواحی دیگر پوست به کار برد. دو کاربردی که معمولاً روزانه برای جایگزین درمانی به کار می‌رود، قرص‌های کاشتنی و سایر فرآورده‌های طولانی اثر تحت مطالعه هستند. با ایجاد پلی‌سیتمی یا افزایش فشارخون می‌توان میزان دوز را کاهش داد.

B. اختلالات ژنیکولوژیک

آندروژن‌ها، به ندرت در درمان اختلالات مهم زنانه به کار می‌روند اما به دلیل اثرات ناخواسته در زنان باید با احتیاط به کار روند. آندروژن‌ها، برای کاهش احتقان پستان پس از زایمان معمولاً در ترکیب با استروژن‌ها به کار می‌روند آندروژن ضعیفی مثل دانازول در درمان اندومتریوز به کار می‌رود (مطالب قبلی را ببینید).

آندروژن‌ها گاه در ترکیب با استروژن‌ها برای درمان جایگزین در دوران بعد از یائسگی با هدف قطع خونریزی اندومتر (هنگام تجویز استروژن به تنهایی)، داده می‌شوند و همچنین برای افزایش تمایل جنسی نیز به کار می‌روند. از آنها در شیمی درمانی تومورهای پستان در زنان قبل از یائسگی استفاده می‌شود.

1- Testosterone enanthate 2- Cypionate
3- Testosterone undecanate

C. مصرف به عنوان عامل آنابولیک پروتئینی

آندروژن‌ها و استروئیدهای آنابولیک همراه با رژیم غذایی و ورزش، در برگرداندن پروتئین از دست رفته ناشی از تروما، جراحی و بی‌تحرکی طولانی و در بیماران ناتوان به کار می‌روند.

D. کم خونی

در گذشته، دوزهای زیاد آندروژن‌ها در درمان کم‌خونی عودکننده مثل کم‌خونی آپلاستیک، کم‌خونی فانکونی، کم‌خونی داسی شکل، میلوفیبروز و کم‌خونی همولیتیک به کار گرفته شدند. اریتروپویتین نوترکیب اکنون به‌طور گسترده جایگزین آندروژن‌ها در این اهداف درمانی شده است.

E. پوکی استخوان

آندروژن‌ها و عوامل آنابولیک در درمان پوکی استخوان چه تنها و چه در ترکیب با استروژن‌ها به کار می‌روند، به‌جز موارد درمان جایگزین در هیپوگونادیسم که بی‌فسفونات‌ها به‌طور فراگیر به این منظور جایگزین آندروژن‌ها شده‌اند.

F. کاربرد به عنوان محرک‌های رشد

این عوامل برای تحریک رشد در پسر بچه‌هایی با بلوغ دیررس به کار می‌روند. اگر از این داروها به دقت استفاده شود، قد این کودکان احتمالاً به اندازه قابل انتظار بلند می‌شود. اگر درمان خیلی شدید باشد هر چند ممکن است بیمار در ابتدا به سرعت رشد کند اما به اندازه کامل و کافی پیش‌بینی شده نمی‌رسد، چون بسته‌شدن اپی‌فیزها تسریع می‌گردد. کنترل این درمان حتی با آزمایش‌های X-Ray اپی‌فیز نیز مشکل است. دلیل این امر اثر هورمون‌ها روی مراکز اپی‌فیز است که گاه تا ماهها پس از قطع درمان، ادامه می‌یابد.

G. سوءمصرف استروئیدهای آنابولیک و آندروژن‌ها در ورزش

مصرف استروئیدهای آنابولیک در ورزشکاران مورد توجه جهانی قرار دارد. بسیاری از ورزشکاران و مربیان آنها معتقدند که استروئیدهای آنابولیک، در دوزهای ۲۰۰-۱۰ برابر بیشتر از تولید طبیعی فیزیولوژیک روزانه، قدرت بدنی و حالت تهاجمی را افزایش می‌دهند و در نتیجه توان رقابت را بهبود می‌بخشند. چنین اثراتی بی‌شک در زنان نیز بروز می‌کنند. به علاوه، اثرات جانبی این داروها موجب شده است که کاربرد آنها توصیه نگردد.

H. پیری

تولید آندروژن در مردان با افزایش سن، کم می‌شود و می‌تواند توجیه‌کننده کاهش توده عضلانی، قدرت و تمایل جنسی در آنها باشد. مطالعات اولیه آندروژن درمانی در مردان مسن با مقادیر اندک آندروژن، افزایش در توده عضلانی و هماتوکریت همراه با کاهش بازجذب استخوان را نشان می‌دهد. مطالعات بعدی ملزم به ارزیابی فواید این درمان هستند.

عوارض جانبی

عوارض جانبی این ترکیبات به‌طور زیادی به علت عملکرد مردانه‌سازی آن است و اغلب در زنان و کودکان قبل از بلوغ قابل توجه می‌باشد. در زنان تجویز بیش از ۳۰۰mg-۲۰۰ تستوسترون در هر ماه، معمولاً موجب هیرسوتیسم، آکنه، آمنوره، بزرگ‌شدن کلیتوریس و بم‌شدن صدا می‌گردد. این اثرات می‌تواند حتی با دوزهای کمتر نیز در برخی از زنان بروز کند. برخی از استروئیدهای آندروژنی فعالیت پروژستینی از خود بروز می‌دهند که با وجود قطع دارو نیز خونریزی اندومتر اتفاق می‌افتد. این هورمون‌ها، لیپیدهای سرم را نیز تغییر می‌دهند و زنان را مستعد بیماری آترواسکلروز می‌سازند.

به جز در نامعمول‌ترین شرایط، آندروژن‌ها نباید در نوزادان استفاده شوند. مطالعات تازه روی حیوانات، پیشنهاد می‌کند که تجویز آندروژن‌ها در ابتدای زندگی می‌تواند اثرات مشخصی بر بلوغ و تکامل مراکز سیستم عصبی مرکزی مربوط به تکامل جنسی به ویژه در جنس مؤنث، داشته باشد. تجویز این داروها در زنان باردار ممکن است موجب مردنمایی یا عدم مردنمایی دستگاه تناسلی خارجی به ترتیب در جنس مونث یا جنس مذکر گردد. هر چند اثرات مذکور ممکن است با عوامل آنابولیک کمتر اتفاق بیفتد.

احتباس سدیم و ادم شایع نیست ولی باید مراقب بیماران مبتلا به بیماری قلبی و کلیوی بود.

بیشتر آندروژن‌ها و عوامل آنابولیک صناعی، استروئیدهای استخلاف شده ۱۷- آلکیل هستند. تجویز داروها با این ساختار، اغلب موجب اختلال عملکرد کبدی می‌گردد. اختلال عملکرد کبدی معمولاً در ابتدای درمان اتفاق می‌افتد و میزان آن وابسته به دوز است. سطوح بیلی‌روبین می‌توانند تا مرز ایجاد زردی پیش روند. زردی کلستاتیک با قطع درمان برگشت‌پذیر بوده و تغییرات پایداری اتفاق نمی‌افتد. در مردان مسن، هیپرپلازی پروستات ممکن است اتفاق بیفتد که سبب احتباس ادرار می‌گردد.

درمان جایگزینی در مردان ممکن است موجب آکنه، آپنه

هنگام خواب، افزایش گلبول‌های قرمز، بزرگ‌شدن پستان، فقدان اسپرم و کاهش در اندازه بیضه‌ها گردد که با قطع درمان بهبود می‌یابند. آندروژن‌های آلکیله شده در دوزهای بالا می‌توانند موجب پلیوز کبدی[1]، کلستاز و نارسایی کبدی شوند. آنها موجب کاهش HDL پلاسما و افزایش LDL می‌شوند. آدنوم و کارسینوم کبدی نیز گزارش شده است. اثرات رفتاری شامل وابستگی روانی، افزایش حالت تهاجمی و علایم سایکوز است.

موارد منع مصرف و احتیاطات

مصرف استروئیدهای آندروژنی در زنان باردار یا زنانی که قصد بارداری در طی درمان دارند، ممنوع است.

آندروژن‌ها نباید برای مردان مبتلا به کارسینوم پروستات یا پستان تجویز شوند. تا زمانی که اطلاعات بیشتری از اثرات این هورمون‌ها روی سیستم عصبی مرکزی در کودکان در حال رشد به دست نیامده باشد، باید از مصرف آنها در نوزادان و کودکان خردسال خودداری کرد.

احتیاط ویژه‌ای در دادن این داروها به کودکان برای تحریک رشد باید صورت گیرد. در اغلب بیماران تجویز سوماتوتروپین مناسب‌تر می‌باشد (فصل ۳۷ را ببینید).

در تجویز این داروها به بیماران مبتلا به بیماری کلیوی یا قلبی که دچار ادم می‌شوند باید مراقب بود. اگر احتباس سدیم و آب رخ دهد، می‌توان از دیورتیک‌ها استفاده نمود.

درمان با متیل تستوسترون با کراتینوری همراه است، اما اهمیت این یافته نامعلوم است.

احتیاط: چندین نمونه از کارسینوم سلول‌های کبدی در بیماران مبتلا به کم‌خونی آپلاستیک درمان شده با آندروژن‌های آنابولیک گزارش شده است. فاکتورهای تحریک‌کننده کلونی و اریتروپویتین را باید در این موارد با آندروژن‌ها جایگزین نمود (فصل ۳۳ را ببینید).

سرکوب آندروژن و آنتی آندروژن‌ها

سرکوب آندروژن

درمان کارسینوم پیشرفته پروستات اغلب به خارج‌کردن بیضه‌ها یا تجویز دوزهای بالای استروژن برای کاهش آندروژن درون‌زاد قابل دسترسی نیاز دارد. اثرات روانی در ابتدا و بعدها بزرگ‌شدن سینه از عوارض ناخواسته آنهاست. همان‌طور که در فصل ۳۷ به آن اشاره شد، آنالوگ‌های GnRH مثل گوسرلین، نافارلین، بوسرلین و لوپرولاید استات، وقتی سطوح خونی آنها پیوسته باشد (نه منقطع) موجب سرکوب مؤثر گنادها می‌شوند (فصل ۳۷ و شکل ۶-۴۰ را ببینید).

آنتی‌آندروژن‌ها

فایده بالقوه آنتی‌آندروژن‌ها در درمان بیمارانی که مقادیر اضافی تستوسترون تولید می‌کنند، منجر به تحقیق روی داروهای مؤثری شده است که برای این هدف مصرف می‌گردند. موفقیت‌هایی در زمینه این مشکل، به ویژه مهار سنتز و آنتاگونیزه‌کردن گیرنده حاصل شده است.

مهارکننده‌های سنتز استروئید

کتوکونازول، که در ابتدا در درمان بیماری‌های قارچی استفاده می‌شد، مهارکننده سنتز استروئیدهای آدرنالی و گونادی می‌باشد که در فصل ۳۹ توضیح داده شد. این دارو بر آروماتاز تخمدان بی‌تأثیر است، اما فعالیت آروماتاز جفت در انسان را کاهش می‌دهد. در محیط آزمایشگاهی کتوکونازول، استرادیول و دی‌هیدروتستوسترون را از پروتئین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG) جدا می‌کند و نسبت استرادیول به تستوسترون نمی‌رسد در زنان مبتلا افزایش سطح آندروژن‌ها، مفید باشد، چون عوارض آن مانع از مصرف طولانی‌مدت، دوز مورد نیاز ۴۰۰-۸۰۰mg/d می‌گردد. این دارو به‌طور آزمایشی در درمان کارسینوم پروستات استفاده شده است، اما نتایج امیدوارکننده‌ای نداشته است. مردان تحت درمان با کتوکونازول اغلب دچار ژنیکوماستی در طول درمان می‌شوند که ممکن است به دلیل افزایش نسبت استرادیول به تستوسترون باشد.

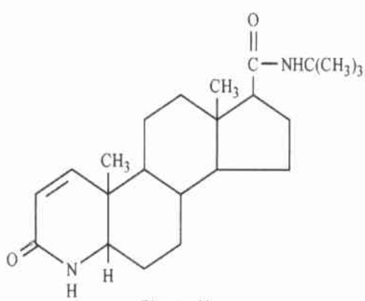
تبدیل پیش‌سازهای استروئیدی به آندروژن‌ها

ترکیبات گوناگونی ساخته شده‌اند که ۱۷- هیدروکسیلاسیون پروژسترون یا پرگننولون را مهار می‌کنند و در نتیجه از عملکرد آنزیم قاطع زنجیره جانبی و سپس از تبدیل این پیش‌سازهای استروئیدی به آندروژن‌های فعال ممانعت به عمل می‌آورند. چند نوع از این ترکیبات به‌طور بالینی آزمایش شده‌اند، اما برای استفاده طولانی‌مدت فوق‌العاده پرعارضه بوده‌اند. همانگونه که در فصل ۳۹ اشاره شد، **آبیراترون**، مهارکننده جدیدتر ۱۷ - هیدروکسیلاز، ممکن است به موفقیت‌های بالینی دست یابد.

از آنجایی که به نظر می‌رسد دی هیدروتستوسترون (و نه تستوسترون) آندروژن ضروری در پروستات است، اثرات

1- Peliosis hepatica

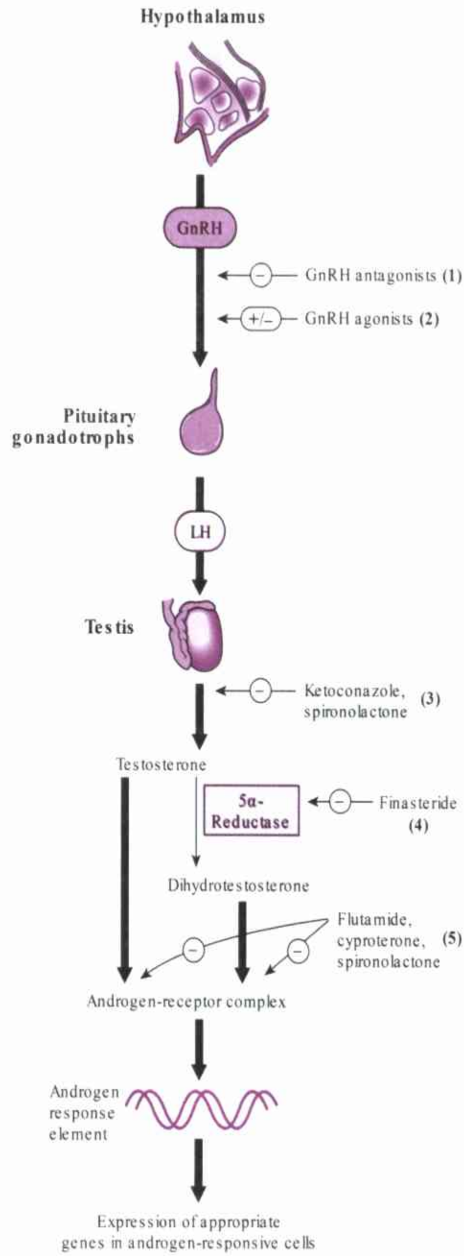
آنـــدروژنی در آن غـــده و بـافت‌های مشـابه وابسـته بـه دی‌هیدروتستوسترون، می‌تواند با مهار 5α- ردوکتاز کاهش یابد (شکل ۶-۴۰). **فیناستراید**[۱] مـهارکننده شـبه استروئیدی ایـن آنزیم است که از راه خوراکی فعال است و سبب کاهش در میزان دی هیدروتستوسترون می‌گردد و اثرات آن طی ۸ ساعت پس از تجویز شروع می‌شود و به مدت ۲۴ ساعت به طول می‌انجامد. نیمه عمر آن حدود ۸ ساعت است (در افراد مسن طولانی‌تر است). ۴۰ تا ۵۰ درصد از این دوز متابولیزه می‌گردد و بیش از نصف آن از راه مدفوع دفع می‌گردد. فیناستراید موجب اثـرات متوسطی در کاهش اندازه پروستات در مردانی می‌شود که دچار هیپرپلازی پروستات هستند و برای این منظور در ایالات متحده تأیید شده است دوز آن ۵mg/d است. **دوتاستراید** یک مشتق خوراکی استروئیدی فعال است که شروع اثر آهسته‌ای داشته و نیمه عمری به مراتب طولانی‌تر از فیناستراید دارد. مقدار مصرف آن ۰/۵mg در روز است. مصرف این داروها در خانم‌ها و کودکان تایید نشده است، اگرچه فیناسترایـد بـه‌طور مـوفقیت‌آمیزی در درمان هیرسوتیسم در زنان و ریزش مـوی زودرس در مـردان به‌کار می‌رود (۱mg/d).



Finasteride

مهارکننده‌های گیرنده

سیپروترون[۲] و **سیپروترون استات**[۳]، آنتی‌آندروژن‌های مؤثری هستند که عملکرد آندروژن‌ها در اندام هدف را مـهار مـی‌کنند. شکل استات آن به وضوح اثر پروژستینی دارد و موجب سرکوب افـزایش فـیدبکی LH و FSH مـی‌گردد. بـنابرایـن اثـرات آنتی‌آندروژنی مؤثرتری دارد. این ترکیبات در زنان برای درمـان هیرسوتیسم و در مردان برای کاهش میل جنسی بیش از حـد مورد مصرف قرار گرفته است و در سایر شرایطی کـه در آنـها کاهش اثرات آندروژنی مفید واقع می‌شود در حال مطالعه است.

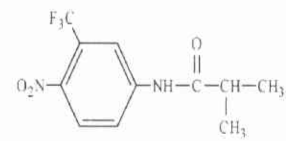


شکل ۶-۴۰. کنترل ترشح و فعالیت آندروژن و برخی جایگاه‌های عمل آنتی‌آندروژن‌ها (۱) مهار رقابتی گیرنده‌های GnRH؛ (۲) تـحریک (+ تجویز منقطع) یا مهار از طریق غیر حساس‌کردن گیرنده‌های GnRH (- تجویز مداوم)؛ (۳) کاهش سـنتز تسـتوسترون در بـیضه‌ها؛ (۴) کـاهش سنتز دی هیدروتستوسترون با مهار 5α- ردکتاز؛ (۵) رقابت برای اتصال به گیرنده‌های آندروژنی سیتوزول.

1- Finasteride
2- Cyproterone
3- Cyproterone acetate

سیپروترون استات در دوز ۲mg/d همزمان با یک استروژن در درمان هیرسوتیسم زنان و همچنین به عنوان قرص ضدبارداری به کار می‌رود (به علت این اثر، به عنوان یک داروی یتیم (orphan) در ایالات متحده شناخته شده است.)

فلوتامید[1] دارای استخلاف آنیلیدی، آنتی‌آندروژنی قوی است که در درمان کارسینوم پروستات مصرف می‌شود. با وجود استروئیدی نبودن، شبیه آنتاگونیست رقابتی بر گیرنده آندروژن رفتار می‌کند. این دارو سبب ژنیکوماستی خفیفی می‌گردد (که احتمالاً بر اثر افزایش تولید استروژن از بیضه‌ها صورت می‌گیرد) و به ندرت سبب عوارض خفیف و برگشت‌پذیر کبدی می‌شود. تجویز این ترکیب سبب بهبودی در بیشتر بیمارانی می‌شود که مثلاً تحت درمان اندوکرینی قرار نگرفته‌اند. مطالعات اولیه نشان می‌دهد که فلوتامید نیز در کنترل اثر آندروژن در خانم‌ها مفید است.



Flutamide

بیکالوتامید[2]، **نیلوتامید**[3] و **انزالوتامید**[4]، آندروژن‌های قوی فعال خوراکی هستند که به عنوان دوز واحد روزانه تجویز می‌شوند و در بیماران مبتلا به کارسینوم متاستاتیک پروستات به کار می‌روند. مطالعات روی بیماران مبتلا به کارسینوم پروستات نشان می‌دهد که با مصرف آنها نسبت به این عوامل تحمل ایجاد می‌شود. بیکالوتامید، برای درمان در ترکیب با آنالوگ GnRH (برای کاهش علایم ناشی از تشدید فعالیت تومور) استفاده می‌شود و ممکن است اثرات جانبی گوارشی کمتری نسبت به فلوتامید داشته باشد. دوز ۱۵۰–۲۰۰mg/d (وقتی به تنهایی استفاده می‌شود) برای کاهش مقادیر آنتی‌ژن ویژه پروستات به اندازه‌ای که طی اخته‌شدن مشاهده شود مورد نیاز است، اما در ترکیب با یک آنالوگ GnRH ممکن است ۵۰mg روزانه از آن نیز کافی باشد. نیلوتامید پس از اخته‌کردن به وسیله جراحی با دوز ۳۰۰mg/d به مدت ۳۰ روز و سپس با دوز ۱۵۰mg/d تجویز می‌گردد. دوز انزالوتامید ۱۶۰mg/d بصورت خوراکی مصرف می‌شود.

اسپیرونولاکتون[5]، مهارکننده رقابتی جهت آلدوسترون است (فصل ۱۵ را ببینید) که با دی‌هیدروتستوسترون نیز برای گیرنده‌های آندروژنی در بافت‌های هدف، رقابت می‌کند. این دارو، فعالیت 17α– هیدروکسیلاز را نیز کاهش می‌دهد و موجب افت سطوح پلاسمایی تستوسترون و آندروستن‌دیون می‌گردد. این دارو در دوزهای ۵۰–۲۰۰mg/d در درمان هیرسوتیسم در زنان به‌کار می‌رود و به نظر می‌رسد به اندازه فیناسترااید، فلوتامید یا سیپروترون در این حالت مؤثر باشد.

ضدبارداری‌های شیمیایی در مردان

با وجود مطالعات فراوان انجام شده، هنوز داروی ضدبارداری مؤثر خوراکی برای مردان یافت نشده است. برای مثال آندروژن‌های متعددی شامل تستوسترون و تستوسترون اناتنات در دوزهای ۴۰۰mg/d در ماه، در کمتر از نیمی از مردان موجب آزواسپرمی می‌گردد. واکنش‌های جانبی کم اهمیتی مثل ژنیکوماستی و آکنه دیده شده است. تستوسترون در ترکیب با دانازول به خوبی تحمل می‌گردد، اما هیچ اثری بیشتر از تستوسترون به تنهایی ندارد. آندروژن‌ها در ترکیب با یک پروژستین مثل مدروکسی پروژسترون استات نیز هیچ گونه تأثیر اضافی ندارد. اگرچه مطالعات اولیه نشان می‌دهد که تجویز عضلانی ۱۰۰mg تستوسترون انانتات به‌طور هفتگی همراه با ۵۰۰mg لوونورژسترل به‌طور خوراکی در هر روز می‌تواند موجب آزواسپرمی در ۹۴٪ از مردان شود. رتینوئیک اسید در بلوغ اسپرم‌ها اهمیت دارد و بیضه‌ها حاوی ایزوفرم‌های خاصی از الکل هیدرو ژناز هستند که رتینول را به رتینوئیک اسید تبدیل می‌کند. اما هیچگونه مهارکننده غیرسمی این آنزیم تا به امروز شناخته نشده است.

سیپروترون استات، پروژستین و آنتی آندروژنی بسیار قوی است و موجب اولیگواسپرمی می‌گردد اگرچه موجب ضد بارداری قابل اعتمادی نمی‌گردد.

هم‌اکنون هورمون‌های هیپوفیزی (و آنالوگ‌های آنتاگونیستی قوی GnRH) توجهات را به سوی خود جذب کرده‌اند. یک آنتاگونیست GnRH در ترکیب با تستوسترون، آزواسپرمی قابل برگشتی را در پریمات‌ها ایجاد نموده است.

گوسی‌پول[6]

کارآزمایی‌های بالینی زیادی روی این مشتق پنبه دانه در چین صورت گرفته است. این ترکیب موجب تخریب عناصر اپی‌تلیوم

1- Flutamide
2- Bicalutamide
3- Nilutamide
4- enzalutamide
5- Spironolactone
6- Gossypol

کیسه‌های منی‌ساز می‌شود، اما در عملکرد اندوکرینی بیضه‌ها تغییر چندانی حاصل نمی‌گردد.

در مطالعات انجام شده در چین، تعداد زیادی از مردان تحت درمان با ۲۰mg/d از گوسی‌پول یا گوسی‌پول استیک اسید برای ۲ ماه و سپس دوز نگهدارنده ۶۰mg/wk قرار گرفتند. در این رژیم درمانی، در ۹۹٪ مردان، شمار اسپرم‌ها به زیر ۴million/mL رسید. اطلاعات اولیه نشان داد که به دنبال قطع تجویز گوسی‌پول بهبودی حاصل می‌شود و این بیشتر در مردانی اتفاق می‌افتد که شمار اسپرم آنها به میزان زیادی پایین نیفتاده باشد و درمان برای بیش از ۲ سال طول نکشد. هیپوکالمی اثر ناخواسته مهم آن است که می‌تواند به فلج موقت منتهی شود. به دلیل کارایی کم و سمیت قابل توجه، گوسیپول به عنوان ضد بارداری مردانه پیشنهادی، ممنوع شده است.

پاسخ مطالعه مورد

به بیمار بایستی درمان با استرادیول (۱۰۰mcg/d) به همراه پروژسترون خوراکی طبیعی (۲۰۰mg/d) برای مدت ۱۲ روز و در هر دوره ۲۸ روزه پیشنهاد شود. با این رژیم درمانی علائم وی بهبود یافته و خونریزی رحمی ماهانه وی باز می‌گردد. بیمار همچنین جهت درمان استئوپروز، بایستی به اندازه کافی ورزش نموده و مصرف کلسیم و ویتامین D را افزایش دهد.

PREPARATIONS AVAILABLE*

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
ESTROGENS	
Conjugated estrogens (Equine)	Premarin
Diethylstilbestrol**	Generic, DES, Stilphostrol
Esterified estrogens	Cenestin, Enjuvia, Menest
Estradiol	Generic, Estrace, others
Estradiol cypionate in oil	Depo-Estradiol, others
Estradiol transdermal	Generic, Estraderm, Estrasorb, Estrogel, others
Estradiol valerate in oil	Generic, Delestrogen
Estropipate	Generic, Ogen
PROGESTINS	
Levonorgestrel	Generic, Plan B, others
Medroxyprogesterone acetate	Generic, Provera
Megestrol acetate	Generic, Megace
Norethindrone acetate	Generic, Aygestin
Progesterone	Generic, Prometrium, others
ANDROGENS & ANABOLIC STEROIDS	
Fluoxymesterone	Androxy
Methyltestosterone	Android, others
Nandrolone decanoate	Generic, Deca Durabolin, others
Oxandrolone	Generic, Oxandrin
Oxymetholone	Androl-50
Testosterone	Generic
Testosterone cypionate in oil	Generic, Depo-testosterone
Testosterone enanthate in oil	Generic, Delatestryl
Testosterone transdermal system	Androderm, AndroGel
Testosterone pellets	Testopel
ANTAGONISTS & INHIBITORS	
(See also Chapter 37)	
Abiraterone	Zytiga
Anastrozole	Generic, Arimidex
Bazedoxifene (in combination with conjugated equine estrogens)	Duavee
Bicalutamide	Generic, Casodex
Clomiphene	Generic, Clomid, Serophene, Milophene
Danazol	Generic, Danocrine
Dutasteride	Avodart
Enzalutamide	Xtandi
Exemestane	Generic, Aromasin
Finasteride	Generic, Propecia, Proscar
Flutamide	Generic, Eulexin
Fulvestrant	Faslodex
Letrozole	Generic, Femara
Mifepristone	Mifeprex, Korlym
Nilutamide	Nilandron
Raloxifene	Evista
Tamoxifen	Generic, Nolvadex
Toremifene	Fareston

*Oral contraceptives are listed in Table 40–3.

**Withdrawn in the USA.

فصل

۴۱ هورمون‌های پانکراس و داروهای ضد دیابت

مطالعه مورد

خانمی ۵۶ ساله هیسپانیک با علایم خستگی، افزایش تشنگی، *تکرر ادرار و عدم تحمل ورزش و کوتاهی نفس که به مدت چندین ماه ادامه داشته، به پزشک خود مراجعه می‌کند. وی تحت مراقبت‌های منظم پزشکی نبوده و از هیچ مشکل* پزشکی آگاه نیست. سابقهٔ خانوادگی وی برای چاقی، دیابت، فشار خون بالا و بیماری‌های عروق کرونر در هر دو والدین و بسیاری از بستگان قابل توجه است. وی با هیچ دارویی تحت درمان نیست. ۵ تا از ۶ فرزند وی وزن تولدی بیش از ۹ پوند داشته‌اند. معاینه فیزیکی وی نشانگر شاخص توده بدنی (BMI) معادل ۳۴، فشارخون ۱۵۰/۹۰ میلی‌متر جیوه و *شواهدی از نوروپاتی محیطی خفیف است. آزمون‌های آزمایشگاهی بیانگر قند خون اتفاقی ۲۶۱mg/dl هستند. این موضوع با قند پلاسمای ناشتا ۱۹۲mg/dl تأیید می‌شود؛ پانل چربی ناشتای بیمار شامل کلسترول تام ۲۶۴mg/dl*، تری‌گلیسرید ۲۵۵mg/dl، لیپوپروتئین با وزن مولکولی بالا (HDL) ۴۳mg/dl و لیپوپروتئین با دانسیته پایین ۱۷۰mg/dl است. این خانم چه نوع دیابتی دارد؟ چه ارزیابی‌های بیشتری باید صورت گیرد؟ دیابت وی را چگونه درمان می‌کنید؟

■ پانکراس درون‌ریز

غده درون‌ریز پانکراس در انسان بالغ شامل نزدیک به ۱ میلیون جزیره لانگرهانس است که در سراسر غده پانکراس انتشار یافته‌اند. درون جزیره‌ها حداقل ۵ نوع سلول تولیدکننده هورمون وجود دارد (جدول ۱-۴۱). محصولات هورمونی آنها شامل موارد زیر است: **انسولین**، که هورمون ذخیره‌ای و آنابولیک بدن است؛ **پلی‌پپتید آمیلوئید جزیره‌ای** (**IAPP** یا **آمیلین**) که تعدیل‌کننده اشتها، تخلیه معده و ترشح گلوکاگون و انسولین است؛ **گلوکاگون**، فاکتور هیپرگلیسمیک که ذخایر گلیکوژن را به حرکت در می‌آورد؛ **سوماتواستاتین**[1] که مهارکننده عمومی سلول‌های ترشحی است؛ گاسترین، که ترشح اسید معده را تحریک می‌کند و **پپتید پانکراسی**[2]، پروتئین کوچکی که مراحل هضم را با مکانیسم نامشخص تسهیل می‌سازد و گرلین که یک پپتید شناخته شده جهت افزایش ترشح هورمون هیپوفیزی می‌شود.

دیابت ملیتوس (شیرین) یک افزایش گلوکز خون مرتبط با فقدان یا میزان ناکافی از ترشح انسولین پانکراسی، با یا بدون اختلال همزمان عملکرد انسولین است. حالات مختلف بیماری دیابت ملیتوس به ۴ دسته تقسیم می‌شوند: نوع ۱، نوع ۲، سایر انواع دیابت، **دیابت ملیتوس ناشی از بارداری**.

دیابت ملیتوس نوع ۱

علامت مشخص دیابت نوع ۱، تخریب انتخابی سلول بتا (سلول B) و کمبود انسولین شدید یا مطلق است. دیابت نوع ۱ نیز خود به دو زیر گروه با علت ایمونولوژیک (تیپ 1a) و ایدیوپاتیک (تیپ 1b) تقسیم می‌گردد. گرچه بیشتر این بیماران هنگام تشخیص بیماری کمتر از ۳۰ سال سن دارند، اما شروع آن در هر سنی می‌تواند رخ دهد. دیابت نوع ۱ در همه گروه‌های نژادی یافت شده است، اما بالاترین میزان شیوع آن در مردمان اروپای شمالی و ساردینا است. به نظر می‌رسد که ارتباط ژنتیکی چند عاملی در

1- Somatostatin
2- Pancreatic peptide

جدول ۱-۴۱ سلول‌های جزیره‌ای پانکراسی و محصولات ترشحی آنها

انواع سلول[1]	درصد تقریبی از تودهٔ جزیره‌ای	محصولات ترشحی
سلول آلفا (A)	۲۰	گلوکاگون، پروگلوکاگون
سلول بتا (B)	۷۵	انسولین، C پپتید، پروانسولین، آمیلین
سلول دلتا (D)	۳-۵	سوماتوستاتین
سلول اپسیلون	کمتر از ۱	گرلین

۱. در لوبول‌های غنی از پلی‌پپتید سلول‌های جزیره‌ای پانکراس بزرگسالان، تنها در ناحیه خلفی سر پانکراس انسان، سلول‌های گلوکاگون نادر بوده (۰/۵٪>) و سلول‌های F تا ۸۰٪ سلول‌ها را تشکیل می‌دهند.

بروز این بیماری دخالت داشته باشد، اما تنها ۱۵-۱۰ درصد از بیماران دارای سابقه خانوادگی هستند. اغلب افراد مبتلا به دیابت تیپ ۱ یک یا تعداد زیادی آنتی‌بادی گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز ۶۵ (GAD65)، اتوآنتی‌بادی انسولین، تیروزین فسفاتاز IA2 (ICA512)، و ترانسپورتر روی شماره ۸ (ZnT8) دارند. این نوع آنتی‌بادی‌ها تشخیص دیابت تیپ Ia را تسهیل نمود و می‌توانند جهت ارزیابی سایر اعضای خانواده در تولید بیماری نقش داشته باشند.

در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۱، درمان جایگزین با انسولین جهت ادامه زندگی لازم است. انسولین فارماکولوژیک توسط تزریق به بافت زیرجلدی و با به‌کارگیری ابزارهای تزریق انسولین یا پمپ انسولین که به‌طور دائم انسولین را به زیرجلد تزریق می‌کند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. هرگونه تداخل با درمان جایگزین با انسولین می‌تواند برای فرد خطرناک باشد و می‌تواند سبب **کتواسیدوز دیابتی** یا مرگ شود. کتواسیدوز دیابتی به واسطه عدم حضور یا کاهش انسولین و درنتیجه افزایش اسیدهای چرب و تشکیل فرآورده‌های توکسیک کتواسیدها تشکیل می‌شود.

برخی از افراد مبتلا به دیابت تیپ 1 فرآیند خود ایمنی بسیار قوی‌تری دارند و بصورت اولیه سلول ای تبا کافی جهت پیشگیری از کتوزیس دارند این بیماران را می‌توان با عوامل کاهنده قند خون خوراکی درمان کرد اما همچنین نیاز به انسولین، به دلیل عملکرد کم سلول‌های بقا، دارند. مطالعات آنتی بادی در اروپای شمالی نشان می‌دهد که ۱۰ تا ۱۵ درصد افراد مبتلا به دیابت تیپ ۲ ممکن است این شکل از دیابت تیپ ۱ را بصورت خفیف داشته باشند (بیماری دیابت اتوایمیون نهفته، LASDA).

دیابت ملیتوس نوع ۲

دیابت نوع ۲ با مقاومت بافتی نسبت به انسولین و کمبود نسبی ترشح انسولین همراه است. یک فرد ممکن است مقاومت بیشتر داشته باشند یا کمبود بیشتری در سلول بتا داشته باشد و این اختلال غیر طبیعی ممکن است خفیف یا شدید باشد. اگرچه در این بیماران انسولین از سلول‌های بتا تولید می‌شود، ولی این میزان برای غلبه بر مقاومت ناکافی است و در نتیجه گلوکز خون افزایش می‌یابد. اختلال در عملکرد انسولین، متابولیسم چربی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد و در نتیجه، سطوح اسیدهای چرب آزاد و تری‌گلیسیرید افزایش و سطوح HDL کاهش می‌یابد.

افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، ممکن است برای بقا، نیازی به انسولین پیدا نکنند اما در ۳۰٪ یا بیشتر، درمان انسولین برای کنترل گلوکز خون آنها مفید است. با وجود این که در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ کتوز دیده نمی‌شود، ولی کتواسیدوز ممکن است در نتیجه استرس‌ها از جمله عفونت یا مصرف داروهای بالابرنده مقاومت به انسولین مثل کورتیکواستروئیدها، اتفاق بیفتد. دهیدراسیون در افراد درمان نشده یا به‌طور ناقص کنترل شده مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌تواند منجر به وضعیتی تهدیدکننده زندگی شود که **کومای غیرکتوزی هیپراسمولار**[1] نام دارد. در این شرایط، گلوکز خون ممکن است به ۲۰-۶ برابر میزان طبیعی افزایش یابد و تغییر حالات روانی ایجاد شود یا بیمار هوشیاری خود را از دست بدهد. مراقبت‌های اورژانس پزشکی و هیدراسیون دوباره برای این بیماران لازم است.

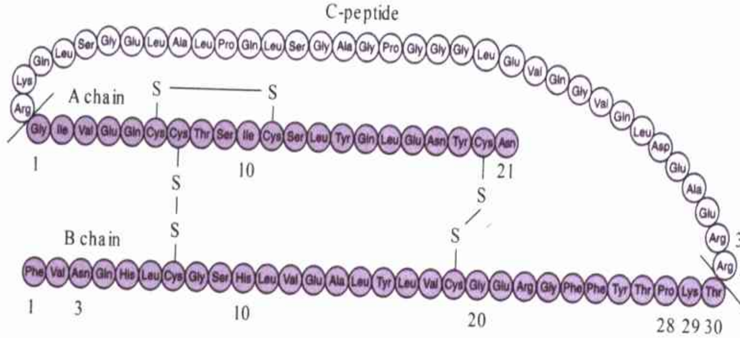
سایر انواع دیابت ملیتوس

سایر انواع دیابت که مشخص می‌شود به عللی از جمله بالا رفتن گلوکز خون پانکراتومی، پانکراتیت، بیماری غیر پانکراسی، دارو درمان و غیره ایجاد می‌شود. جهت بررسی بیشتر جزئیات خواننده بایستی به کمیته رفرانس متخصصین در سال ۲۰۰۳ مراجعه کند.

دیابت ملیتوس ناشی از بارداری

دیابت ناشی از بارداری (GDM)[2]، با هرگونه اختلال در سطوح گلوکز تعریف می‌شود که برای اولین بار در طی بارداری بروز یابد. این نوع دیابت نزدیک به ۷٪ مادران باردار در امریکا تشخیص داده شده است. طی بارداری، جفت و هورمون‌های جفتی، عوامل مقاومت به انسولین ایجاد می‌کنند که در سه ماهه آخر بیشتر

1- Nonketotic hyperosmolar coma
2- Gestational diabetes



شکل ۱-۴۱. ساختار پروانسولین انسانی (پپتید C به‌علاوه زنجیره A و B) و انسولین. انسولین به صورت زنجیره پپتیدی A و B سایه‌دار (رنگ تیره‌تر) نشان داده شده است. تفاوت‌های زنجیره A و B و تغییرات اسید آمینه‌ای برای آنالوگ‌های سریع‌الاثر انسولین (آسپارت، لیسپرو، گلولیزین) و آنالوگ‌های طولانی‌اثر انسولین (گلارژین و دیتمیر) در متن مورد بحث قرار گرفته است.

مشهود است. ارزیابی خطر دیابت در اولین مراجعه مادر باردار به پزشک، پیشنهاد می‌گردد. زنان در معرض خطر بالا باید به سرعت غربالگری شوند. غربالگری در زنان در معرض خطر پایین‌تر تا زمان ۲۸-۲۴ هفته پس از بارداری می‌تواند به تعویق افتد.

■ انسولین

شیمی

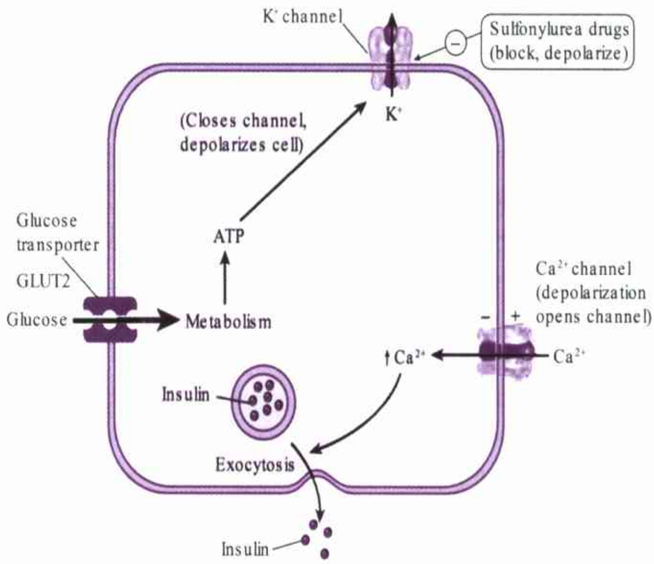
انسولین، پروتئین کوچکی با وزن مولکولی ۵۸۰۸ (در انسان‌ها) است که شامل ۵۱ اسید آمینه آرایش یافته در دو زنجیره (B,A) می‌باشد که با پل دی‌سولفیدی به هم متصل می‌باشد؛ انواع مختلفی از اسیدهای آمینه در هر دو زنجیره موجود هستند. پروانسولین، مولکول پروتئینی تک زنجیره‌ای است که در اجسام گلژی سلول‌های بتا پردازش و داخل گرانول‌هایی بسته‌بندی می‌گردد که در آنجا هیدرولیز و تبدیل به انسولین و قطعه متصل باقی‌مانده به نام پپتید C می‌گردد و ۴ اسید آمینه از آن حذف می‌شوند (شکل ۱-۴۱).

انسولین و پپتید C در مقادیر مولار در پاسخ به همه محرک‌های ترشح انسولین، ترشح می‌شوند؛ مقدار کمی از پروانسولین پردازش نشده یا هیدرولیز شده نیز آزاد می‌شود. اگرچه پروانسولین می‌تواند برخی اثرات خفیف هیپوگلیسمی داشته باشد، پپتید C هیچگونه عملکرد فیزیولوژیک ندارد. گرانول‌های درون سلول‌های بتا، انسولین را به شکل کریستال‌های حاوی دو اتم روی (Zn) و شش مولکول انسولین نگهداری می‌کنند. پانکراس در مجموع حاوی 8mg انسولین است که تقریباً در ۲۰۰ واحد زیستی وجود دارد. در ابتدا، این واحدها برپایه فعالیت هیپوگلیسمی انسولین در خرگوش‌ها تعریف شد که با بهبود فن‌آوری‌های خالص‌سازی، این واحدها اکنون برپایه وزن تعریف می‌شوند. استانداردهای انسولین موجود که برای ارزیابی این هدف به کار می‌روند، شامل ۲۸ واحد بر میلی‌گرم هستند.

ترشح انسولین

انسولین، از سلول‌های بتا پانکراس با سرعت پایه کم و سرعت تحریک شده، در پاسخ به محرک‌های گوناگون به ویژه گلوکز، آزاد می‌شود. از سایر محرک‌ها می‌توان به قندهای دیگر (مثل مانوز)، اسید آمینه‌های مهم (به ویژه آمینواسیدهای کلوکوژنیک مثل لوسین، آرژینین)، هورمون‌ها مثل پلی‌پپتید شبه گلوکاگون - ۱ (GLP-1)، پلی‌پپتید متمایل به انسولین وابسته به گلوکز (GIP)، گلوکاگون، کله‌سیستوکینین و غلظت‌های زیاد اسیدهای چرب، فعالیت سمپاتیک β آدرنرژیک اشاره نمود. داروهای محرک سولفونیل اوره‌ها، مگلیتینید و ناتگلینید و ایزوپروترنول و استیل کولین می‌باشند. سیگنال‌های مهاری نظیر انسولین، لپتین، فعالیت سمپاتیک α آدرنرژیک، افزایش طولانی‌مدت گلوکز و غلظت کم اسیدهای چرب می‌باشد. داروهای مهارکننده شامل دیازوکساید، فنی‌توئین، وین‌بلاستین و کلشی‌سین می‌باشد.

مکانیسم آزادسازی تحریک شده انسولین در شکل ۲-۴۱ به تصویر کشیده شده است. همان طور که نشان داده شده،



شکل ۲-۴۱. مدلی از کنترل آزادسازی انسولین از سلول‌های بتا پانکراس توسط گلوکز و داروهای سولفونیل اوره. در سلول‌های در حالت استراحت با مقادیر طبیعی (پایین) ATP، پتاسیم برخلاف گرادیان غلظتی از طریق کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP انتشار می‌یابند و پتانسیل داخل سلولی را کاملاً در حد پولاریزه (در حد منفی) قرار می‌دهند. انسولین به میزان حداقل آزاد می‌شود. اگر غلظت گلوکز بالا رود، تولید ATP افزایش می‌یابد، کانال‌های پتاسیمی بسته شده و دپلاریزاسیون سلولی حاصل می‌گردد. چون در ماهیچه و عصب کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در پاسخ به دپلاریزاسیون باز شده، اجازه ورود کلسیم بیشتری را به داخل سلول داده و کلسیم داخل سلولی افزایش می‌یابد و موجب افزایش ترشح انسولین می‌گردد. محرک‌های ترشح انسولین، کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP را می‌بندند و در نتیجه موجب دپلاریزاسیون غشأ و آزادسازی انسولین توسط همان مکانیسم می‌گردند.

هیپرگلیسمی به علت افزایش سطوح ATP درون سلولی که موجب بسته‌شدن کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP می‌شود، ایجاد می‌شود. کاهش انتشار پتاسیم به خارج به علت دپلاریزاسیون سلول بتا و بازشدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ است. در نتیجه افزایش کلسیم درون سلول، ترشح هورمون آغاز می‌گردد. انواع داروهای محرک ترشح انسولین (سولفونیل اوره‌ها، مگلیتینیدها و d- فنیل‌آلانین) دارای چنین مکانیسم عملی هستند.

تجزیه انسولین

کبد و کلیه دو عضو مهمی هستند که انسولین را از گردش خون حذف می‌کنند؛ کبد به‌طور طبیعی، ۶۰٪ انسولین آزاد شده از پانکراس را به واسطه موقعیتش به عنوان آخرین دریافت‌کننده جریان خون ورید باب پاک‌سازی و کلیه ۴۰-۳۵٪ از هورمون درون‌زاد را حذف می‌کند. اگرچه در دیابتی‌های درمان شده با انسولین که آن را به‌طور تزریق زیرجلدی دریافت می‌کنند، این درصدها جابجا می‌گردد یعنی ۶۰٪ از انسولین درون‌زاد از راه کلیه و ۴۰-۳۰٪ از آن از راه کبد پاک‌سازی می‌شود. نیمه عمر انسولین در گردش خون ۵-۳ دقیقه است.

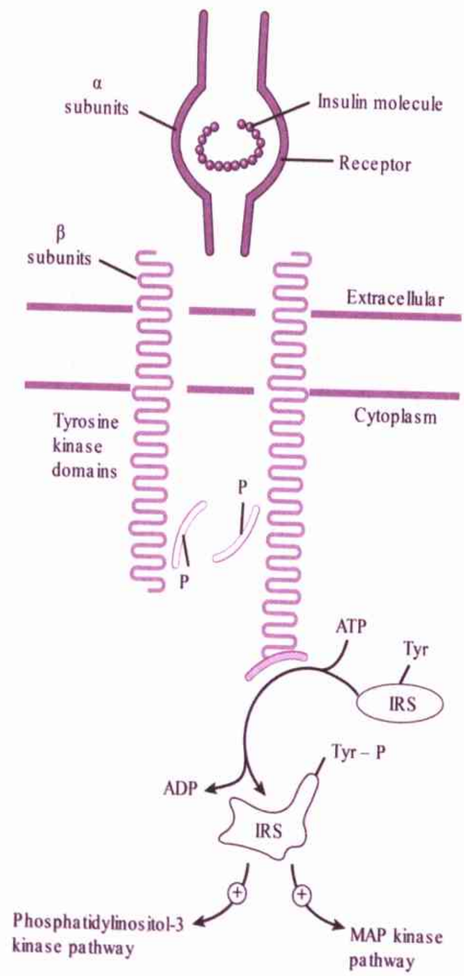
انسولین موجود در گردش خون

غلظت پایه انسولین در افراد سالم ۵-۱۵μU/mL (۳۰-۹۰ pmol/L) است که طی غذاخوردن به اوج خود، ۶۰-۹۰μU/mL (۳۶۰-۵۴۰ pmol/L) می‌رسد.

گیرنده انسولین

انسولین پس از ورود به گردش خون، به درون بافت‌ها انتشار می‌یابد و به گیرنده‌های ویژه موجود در غشای سلول‌های اغلب بافت‌ها متصل می‌گردد. پاسخ‌های بیولوژیک ایجاد شده توسط این کمپلکس‌های انسولین ـ گیرنده در بافت‌های اولیه هدف مثل بافت کبد، عضله و چربی شناسایی شده است. این گیرنده‌ها با ویژگی و تمایل بالا در حد پیکومولار به انسولین متصل می‌شوند.

گیرنده کامل انسولین حاوی دو هترودیمر است که با پیوند کووالان به هم متصل شده‌اند و هر کدام دارای یک زیر واحد α که کاملاً خارج سلولی است و جایگاه شناسایی را تشکیل می‌دهد و یک زیر واحد β که در غشأ گسترده شده است هستند (شکل ۳-۴۱). زیر واحد β دارای یک تیروزین کیناز می‌باشد. اتصال یک مولکول انسولین به زیر واحدهای α در سطح خارجی سلول، این گیرنده را فعال می‌سازد و طی تغییر آرایش ساختمانی، لوپ‌های کاتالیتیکی زیر واحدهای β سیتوپلاسمی متقابل را به هم نزدیک می‌کند. این امر موجب تسهیل فسفریلاسیون دوطرفه بخش



شکل ۳-۴۱. شمایی از گیرنده هترودیمر انسولین در حالت فعال شده. IRS= سوبسترای گیرنده انسولین؛ MAP= پروتئین فعال شده با میتوژن P= فسفات؛ tyr= تیروزین.

تیروزین روی زیر واحد β و فعالیت تیروزین کینازی به‌طور مستقیم روی پروتئین‌های سیتوپلاسمی می‌گردد.

اولین پروتئین‌هایی که با تیروزین کینازهای فعال شده گیرنده فسفریله می‌شوند، پروتئین‌های کوتاه‌شده[1]، سوبستراهای گیرنده انسولین[2] (IRS) هستند. بعد از فسفریلاسیون تیروزین در چند مکان بحرانی، مولکول‌های IRS به سایر کینازها متصل و آنها را فعال می‌سازند (مهم‌تر از همه، فسفاتیدیل اینوزیتول -۳- کیناز است) که موجب فسفریلاسیون‌های بیشتر می‌شود. آنها ممکن است به پروتئینی مثل پروتئین شماره ۲ متصل‌شونده به گیرنده فاکتور رشد چسبیده که پیام انسولین را به فاکتور آزادکننده نوکلئوتید گوانین ترجمه می‌کند. سرانجام پروتئین Ras متصل شونده، GTP و سیستم پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن[3] (MAPK) را فعال می‌نماید. به‌ویژه تیروزین کینازهای فسفریله شده با IRS فسفریله‌شده، دارای ویژگی اتصال با مولکول‌های بعدی برپایه توالی ۵-۴ اسید آمینه حوالی خود یا چند اسید آمینه‌ای که مکانهای ویژه هومولوژی Src ۲ (SH2) روی رشته‌های پروتئین‌های دیگر را شناسایی می‌کنند، هستند. این شبکه فسفریلاسیون درون سلولی نشان‌دهنده پیامبر ثانویه انسولین می‌باشد و به اثرات متعددی چون جابجایی ناقل‌های گلوکز (به‌ویژه GLUT4[4]، جدول ۲-۴۱) به‌سمت غشاء سلولی همراه با افزایش در جذب گلوکز، افزایش فعالیت گلیکوژن سنتاز و افزایش تشکیل گلیکوژن؛ اثرات متعدد روی سنتز پروتئین و تجزیه و تولید چربی؛ و فعال‌شدن فاکتورهای‌های ترجمه که ساخت DNA و رشد و تقسیم سلول را افزایش می‌دهند، می‌انجامد.

عوامل هورمونی مختلفی (مثل، گلوکوکورتیکوئیدها)، تمایل انسولین به گیرنده‌هایش را کمتر می‌کند؛ هورمون رشد به میزان اضافی، اندکی این تمایل را افزایش می‌دهد. فسفریلاسیون انحرافی سرین و ترئونین در زیر واحد β گیرنده انسولین یا مولکول‌های IRS ممکن است به علت مقاومت به انسولین و کاهش تعداد گیرنده‌های کارآ ایجاد شود.

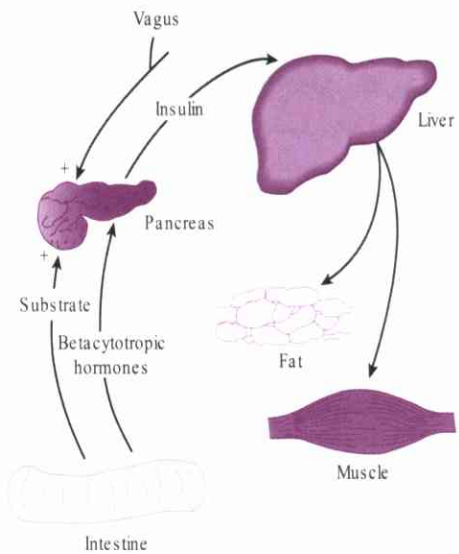
اثرات انسولین بر اهداف آن

انسولین، باعث ذخیره چربی، مانند گلوکز (هر دو منبع انرژی می‌باشند) در درون سلول‌های هدف می‌شود (شکل ۴-۴۱) و رشد سلولی و عملکرد متابولیکی بافت‌های مختلف را تحت تأثیر قرار می‌دهد (جدول ۳-۴۱).

1- Docking proteins
2- Insulin receptor substrates (IRS)
3- Mitogen
4- Glucose transporter

جدول ۲-۴۱ ناقل‌های گلوکز

ناقل	بافت‌ها	گلوکز K_m (mmol/L)	عملکرد
GLUT1	تمام بافت‌ها، به‌ویژه سلول‌های قرمز، مغز	۲-۱	جذب پایه گلوکز؛ انتقال از خلال سد مغزی خونی
GLUT2	سلول‌های بتا پانکراس؛ کبد؛ کلیه؛ روده	۲۰-۱۵	تنظیم آزادسازی انسولین، جنبه‌های دیگر هموستاز گلوکز
GLUT3	مغز، جفت	۱>	جذب به داخل نورون‌ها، دیگر بافت‌ها
GLUT4	عضله، بافت چربی	تقریباً ۵	جذب با واسطهٔ انسولین گلوکز
GLUT5	روده، کلیه	۲-۱	جذب فروکتوز



شکل ۴-۴۱. انسولین، سنتز (از طریق مواد غذایی موجود در گردش خون) و ذخیره گلوکاگون، تری‌گلیسیریدها و پروتئین را در بافت‌های مهم هدف: کبد، چربی و عضله پیش می‌برد. آزادسازی انسولین از پانکراس با افزایش گلوکز خون، اینکرتین، تحریک عصب واگ و مسیر فاکتورها تحریک می‌گردد.

جدول ۳-۴۱ اثرات اندوکرینی انسولین

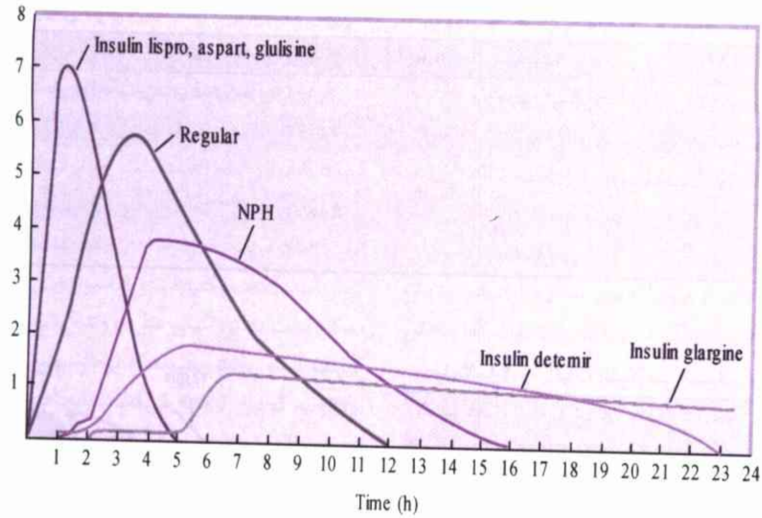
اثر بر کبد
برگرداندن ویژگی‌های کاتابولیک کمبود انسولین
مهار گلیکوژنولیز
مهار تبدیل اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه به کتواسیدها
مهار تبدیل اسیدهای آمینه به گلوکز
عملکرد آنابولیک
پیشبرد ذخیره‌سازی گلوکز به صورت گلیکوژن (القاء گلوکوکیناز و گلیکوژن سنتاز، مهار فسفوریلاز)
افزایش سنتز تری‌گلیسیرید و تشکیل لیپوپروتئین با وزن مولکولی خیلی کم
اثر بر عضله
افزایش سنتز پروتئین
افزایش انتقال اسید آمینه
افزایش سنتز پروتئین ریبوزومی
افزایش سنتز گلیکوژن
افزایش انتقال گلوکز
القاء گلیکوژن سنتاز و مهار فسفوریلاز
اثر بر بافت چربی
افزایش ذخیره‌سازی تری‌گلیسیرید
لیپوپروتئین لیپاز توسط انسولین القاء و فعال می‌شود تا تری‌گلیسیریدها را از لیپوپروتئین‌ها هیدرولیز نماید
انتقال گلوکز به داخل سلول، گلیسرول فسفات را فراهم می‌آورد که اجازه استری‌شدن اسیدهای چرب شده را به وسیله انتقال لیپوپروتئین می‌دهد
لیپاز داخل سلولی توسط انسولین مهار شده است

ویژگی‌های فرآورده‌های در دسترس انسولین

فرآورده‌های تجاری انسولین، از چند نظر با هم اختلاف دارند از جمله تفاوت‌های تکنیک تولید DNA نوترکیب، توالی اسید آمینه، غلظت، حلالیت و زمان آغاز و طول عمل بیولوژیک.

A. انواع عمده و طول اثر فرآورده‌های انسولین

چهار نوع عمده از انسولین تزریقی در دسترس است: (۱) سریع‌الاثر، با شروع بسیار سریع و طول اثر کوتاه؛ (۲) کوتاه اثر، با شروع عمل سریع؛ (۳) متوسط‌الاثر و (۴) طولانی اثر با شروع اثر آهسته (شکل ۵-۴۱، جدول ۴-۴۱). انسولین‌های تزریقی سریع‌الاثر و کوتاه اثر در محلول‌های شفاف با pH خنثی پراکنده



شکل ۵-۴۱. وسعت و طول اثر انواع مختلف انسولین که به‌صورت سرعت‌های انفوزیون گلوکز جهت حفظ (mg/kg/min) یک غلظت ثابت از گلوکز مشخص شده‌اند. طول اثر نشان داده شده، نمونه یک دوز میانگین ۰/۲-۰/۳U/kg می‌باشد. طول اثر به میزان قابل‌توجهی با افزایش دوز زیاد می‌شود.

جدول ۴-۴۱ برخی فرآورده‌های انسولینی در دسترس در آمریکا[1]

فرآورده‌ها	گونه منشأ	غلظت
انسولین‌های سریع‌الاثر		
انسولین لیسپرو، هومالوگ (لیلی)	مشابه انسانی	۱۰۰U
انسولین آسپارت، نوولوگ (نوونوردیسک)	مشابه انسانی	۱۰۰U
انسولین گلولیزین، آپیدرا (آونتیس)	مشابه انسانی	۱۰۰U
انسولین‌های کوتاه‌اثر		
نوولین R رگولار (نوونوردیسک)	انسانی	۱۰۰U
هومیلین R رگولار (لیلی)	انسانی	۱۰۰U و ۵۰۰U
انسولین‌های با اثر بینابینی		
هومیلین NPH N (لیلی)	انسانی	۱۰۰U
نوولین NPH N (نوونوردیسک)	انسانی	۱۰۰U
انسولین‌های از پیش مخلوط شده		
نوولین ۷۰ NPH/ ۳۰ رگولار (نوونوردیسک)	انسانی	۱۰۰U
هومیلین ۷۰ NPH/ ۳۰ رگولار (لیلی)	انسانی	۱۰۰U
NPL ۷۵/۲۵، لیسپرو (لیلی)	مشابه انسانی	۱۰۰U
NPA ۷۰/۳۰، آسپارت (نوونوردیسک)	مشابه انسانی	۱۰۰U
انسولین‌های طولانی‌اثر		
انسولین دترمیر، لومیر (نوونوردیسک)	مشابه انسانی	۱۰۰U
انسولین گلارژین، لانتوس (آونستین/هوخست ماریون روسل)	مشابه انسانی	۱۰۰U

۱. این عوامل (بجز انسولین لیسپرو، انسولین آسپارت، انسولین دترمیر، انسولین گلولیزین و هومیلین رگولار ۵۰۰U) بدون نسخه در دسترس هستند. تمام انسولین‌ها باید در یخچال نگهداری شده و قبل از تزریق به دمای اتاق آورده شوند. NPL= لیسپرو پروتامین نوترال؛ NPA= آسپارت پروتامین نوترال.

شده‌اند که حاوی مقادیر اندکی روی، برای پایداری و نیمه عمر بیشتر هستند. انسولین‌های تزریقی NPH متوسط‌الاثر برای ایجاد اثر طولانی تغییر یافته‌اند و به صورت سوسپانسیون کدررنگ در pH خنثی همراه با پروتامین در بافر فسفات موجود است (انسولین خنثی پروتامین هاجدرون [NPH][1]). انسولین گلارژین[2] و انسولین دتمیر[3]، انسولین‌های محلول طولانی اثرتری هستند.

هدف از درمان انسولینی زیرجلدی جایگزین کردن ترشح طبیعی انسولین فیزیولوژیک و جایگزینی زمینه‌ای یا پایه در طول شب، ناشتا و بین غذا و همچنین انسولین ناهار (زمان غذاخوردن) است. به دلیل محدودیت‌های ذاتی به‌کارگیری انسولین زیرجلدی، ایجاد پروفایل قند خون طبیعی دقیق از لحاظ تکنیکی امکانپذیر نیست. رژیم‌های حال حاضر بیشتر از آنالوگ‌های انسولین استفاده می‌کنند، زیرا عملکرد آنها بسیار بیشتر قابل پیش‌بینی است. درمان شدید ("کنترل دقیق") سعی دارد تا الگوی نزدیک به طبیعی از گلوکز را طی روز حفظ کند و در عین حال خطر هیپوگلیسمی را نیز به حداقل برساند.

رژیم‌های فشرده که شامل چندین تزریق روزانه (MDI) هستند، از آنالوگ‌های طولانی‌اثر انسولین برای تأمین نیازهای زمینه‌ای یا پایه و از آنالوگ‌های سریع‌الاثر برای نیازهای زمان تغذیه استفاده می‌کنند. انسولین‌های اخیر برای تصحیح هیپرگلیسمی گذرا به صورت دوزهای تکمیلی داده می‌شوند. دقیق‌ترین رژیم، آنالوگ‌های انسولین سریع‌الاثر را از راه دستگاه انفوزیون مداوم زیرجلدی آزاد می‌سازد. درمان مرسوم شامل تزریقات جداگانه‌ای از مخلوط انسولین‌های سریع یا کوتاه اثر و انسولین‌های متوسط‌الاثر است.

۱. انسولین سریع‌الاثر ــ سه آنالوگ انسولین تزریقی سریع‌الاثر: **انسولین لیسپرو**[4]، **انسولین آسپارت**[5] و **انسولین گلولیزین**[6] به‌طور تجاری در دسترس است. این انسولین‌های سریع‌الاثر اجازه می‌دهند انسولین درمانی طی غذاخوردن به حالت فیزیولوژیک نزدیک‌تر شود چون شروع اثرشان سریع بوده و نسبت به انسولین رگولار، فوری به اوج اثری شبیه‌تر به انسولین طبیعی درون‌زاد هنگام غذاخوردن می‌رسند، آنها فایده دیگری هم دارند که اجازه می‌دهد انسولین قبل از غذا، بدون کنترل اتلاف گلوکز مصرف شود. طول اثر آنها به ندرت بیش از ۵-۴ ساعت است و به این ترتیب خطر هیپوگلیسمی تاخیری بعد از غذا را کاهش می‌دهد. انسولین‌های تزریقی سریع‌الاثر کمترین تنوع در جذب (تقریباً ۵٪) را در میان انسولین‌های تجاری موجود دارا هستند (در مقایسه با ۲۵٪ برای انسولین رگولار و ۲۵٪ تا ۵۰٪ برای فرمولاسیون‌های آنالوگ و طولانی اثر و انسولین متوسط). این انسولین‌ها برای مصرف در دستگاه انفوزیون پیوسته زیر جلدی ارجح هستند.

انسولین لیسپرو، اولین آنالوگ مونومری انسولین عرضه شده به بازار است که با تکنولوژی نوترکیبی تولید می‌شود، جای دو اسید آمینه نزدیک انتهای کربوکسیلی زنجیر B معکوس شده است. پرولین از موقعیت B28 به B29 و لیزین از موقعیت B29 به B28 جابجا شده است (شکل ۱-۴۱). جابجایی این دو اسید آمینه، هیچ گونه اختلالی با اتصال انسولین لیسپرو به گیرنده انسولین، نیمه عمر آن در گردش خون یا تولید واکنش ایمنی نسبت به آن، ایجاد نکرده و شبیه انسولین رگولار انسانی است. مزیت این آنالوگ نسبت به انسولین انسانی، تمایل بسیار اندک آن برای به هم چسبیدن به صورت آنتی پارالل و تشکیل دیمرها است. برای افزایش نیمه عمر انسولین درون ویال‌ها، انسولین لیسپرو، با یک محافظ کرزولی[7] درون هگزامرهایی پایدار می‌شوند. هنگام تجویز زیر جلدی، دارو به سرعت به مونومرهایی تجزیه شده، به سرعت جذب می‌شود به‌طوری که شروع اثر آن ۱۵-۵ دقیقه و اوج فعالیت آن ۱ ساعت بعد از تجویز است. زمان اوج فعالیت نسبتاً ثابت است و به دوز ارتباطی ندارد.

انسولین آسپارت با استخلاف پرولین B28 با آسپارتیک اسید با بار منفی تولید می‌شود (شکل ۱-۴۱). این تغییر از تداخل طبیعی مونومر - مونومر ProB28 و GlyB23 می‌کاهد و در نتیجه از خودتجمعی[8] انسولین جلوگیری می‌کند. الگوی جذب و فعالیت آن شبیه به انسولین لیسپرو بوده و قابلیت تولید آن از انسولین رگولار بیشتر است، اما ویژگی‌های اتصال، فعالیت و میتوژن بودن آن شبیه انسولین رگولار بوده و در عین حال به همان میزان واکنش‌های ایمنی، ایجاد می‌کند.

انسولین گلولیزین، با استخلاف لیزین به جای آسپارژین در B3 و گلوتامیک اسید به جای لیزین در B29 ایجاد می‌گردد. ویژگی‌های جذب، اثر و واکنش‌های ایمنی‌زایی آن شبیه به سایر انسولین‌های تزریقی سریع‌الاثر است. بعد از مداخله دوزهای بالای انسولین گلولیزین با گیرنده انسولین، ممکن است تفاوت‌هایی در فعال‌سازی مسیر IRS-2 نسبت به انسولین انسانی اتفاق بیفتد. علایم بالینی این تفاوت‌ها مبهم است.

1- Neutral protamine hagedorn
2- Glargine
3- Detemir
4- Lispro
5- Aspart
6- Glulisine
7- Cresol preservative
8- Self aggregation

۲. انسولین کوتاه اثر ــ انسولین رگولار، انسولین کوتاه اثر کریستال روی محلول است که در حال حاضر با تکنیک‌های DNA نوترکیب برای تولید مولکول یکسان با انسولین انسانی تولید شده است. به نظر می‌رسد اثرات آن در عرض ۳۰ دقیقه ظاهر شود، تا ۳-۲ ساعت پس از تزریق زیرجلدی به اوج اثر خود برسد و در بیشتر موارد ۸-۵ ساعت اثر آن به طول بینجامد. در غلظت‌های بالا مثلاً درون ویال‌ها، مولکول‌های انسولین رگولار به شکل آنتی‌پارالل به هم چسبیده و دیمرهایی تشکیل می‌دهند که یون‌های روی با پدید آوردن هگزامرهای اطراف انسولین، آنرا پایدار می‌سازد. ماهیت هگزامری انسولین رگولار سبب تأخیر در شروع اثر و طولانی‌شدن زمان رسیدن به اوج اثر می‌شود. بعد از تزریق زیرجلدی، هگزامرهای انسولینی بسیار بزرگ و حجیم هستند و نمی‌توانند از عرض اندوتلیوم عروق عبور کرده و وارد خون شوند. چنانچه این ذخیره انسولین توسط مایع بینابینی رقیق شده و از میزان غلظت کاسته شود، هگزامرها به دیمر شکسته می‌شوند و سرانجام به مونومرها تبدیل می‌گردند. این امر موجب سه سرعت جذب متفاوت انسولین تزریقی می‌شود و به‌طوری‌که فاز مونومر نهایی سریع‌ترین جذب را از محل تزریق دارد.

عواقب بالینی بدین گونه است: هنگامی که انسولین رگولار در زمان غذاخوردن تجویز می‌شود، از آنجایی که گلوکز سریع‌تر از انسولین در خون بالا می‌رود و هیپرگلیسمی به سرعت بعد از خوردن غذا روی می‌دهد، به‌طور تأخیری خطر هیپوگلیسمی، به وجود می‌آید. بنابراین برای به حداقل رساندن این ناهماهنگی، انسولین رگولار باید ۴۵-۳۰ دقیقه قبل از خوردن غذا تجویز شود. همه فرمولاسیون‌های قدیمی‌تر انسولین طول اثرشان همانند زمان شروع و شدت اوج اثر با میزان دوز، افزایش می‌یابد. از نظر بالینی این موضوع جدید است، چون فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دوزهای کم انسولین‌های رگولار و NPH با دوزهای بالای آنها به میزان زیادی تفاوت دارد. جذب تأخیری، مکانیسم عمل وابسته به دوز و جذب متغیر (~۲۵٪) انسولین انسانی رگولار که منجر به عدم تطابق انسولین در دسترس با میزان مورد نیاز آن می‌شود که باعث می‌شود تا مصرف این نوع انسولین کاهش یابد.

با این حال، محلول انسولین رگولار محلول کوتاه اثر، تنها نوعی است که باید از راه وریدی تجویز شود، چون رقیق شدن سبب می‌شود انسولین هگزامر به سرعت به مونومرها تجزیه شود. این درمان به ویژه برای درمان‌های داخل وریدی در کنترل کتواسیدوز دیابتی و هنگامی که به تغییرات فوری مثلاً بعد از موارد جراحی یا در طی عفونت‌های حاد احتیاج است، مفید است.

۳. انسولین‌های متوسطالاثر و طولانی اثر

الف) انسولین NPH (neutral protaimine hagedorn) یا ایزوفان[۱]) ــ انسولین NPH انسولین متوسطالاثری است که جذب و شروع اثر آن با ترکیب مقادیر مناسبی از انسولین و پروتامین، تأخیری شده است. بنابراین هیچ فرم غیر کمپلکسی ("ایزوفان") در آن وجود ندارد. بعد از تزریق زیرجلدی، آنزیم‌های پروتئولیتیک بافتی، پروتامین را می‌شکنند و اجازه می‌دهند انسولین جذب شود. شروع اثر انسولین NPH تقریباً بعد از ۵-۲ ساعت و طول اثر آن ۱۲-۴ ساعت است (شکل ۵-۴۱): این انسولین معمولاً با انسولین رگولار، لیسپرو، آسپارت یا گلولیزین مخلوط می‌شود و روزانه دو تا ۴ بار در بیماران دیابت نوع ۱ جایگزین انسولین می‌گردد. این دوز الگوی عمل را تنظیم می‌کند؛ به ویژه دوزهای کوچک، اوج عمل پایین‌تر، سریع‌تر و مدت اثر کوچکی دارند و در مورد دوزهای بالا، عکس آن صادق است. عملکرد NPH کاملاً غیرقابل پیش‌بینی بوده و تغییرپذیری جذب آن بیش از ۵۰٪ است. مصرف بالینی NPH به دلیل فارماکوکینتیک ناخواسته آن و در دسترس بودن آنالوگ‌های طویل‌الاثر انسولین که عملکردی قابل پیش‌بینی و فیزیولوژیکی دارند، کاهش یافته است.

ب) انسولین گلارژین ــ انسولین گلارژین، آنالوگ انسولین محلول، "بدون اوج اثر[۲]" (یعنی سطح پلاسمایی کفه‌ای دارد)، و بی‌نهایت طولانی اثر است. این محصول جایگزینی، قابل تولید، آسان و زمینه‌ای برای انسولین است. اتصال دو مولکول آرژنین به انتهای کربوکسیلی زنجیره B و استخلاف گلیسین به جای آسپارژین در موقعیت A21 آنالوگی پدید می‌آورد که در محلول‌های اسیدی حل می‌شود اما بعد از تزریق زیرجلدی در pH خنثی‌تر بدن رسوب می‌کند. مولکول‌های مجزای انسولین به آرامی حل شده، از ذخیره کریستالی جدا می‌گردند و میزان پیوسته و اندکی از انسولین را در خون مهیا می‌سازند. انسولین گلارژین شروع اثر آهسته‌ای دارد (۱/۵-۱ ساعت) و بعد از ۶-۴ ساعت به حداکثر اثر خود می‌رسد. این فعالیت حداکثر برای ۲۴-۱۱ ساعت یا بیشتر حفظ می‌گردد. گلارژین معمولاً یک بار در روز داده می‌شود، هر چند در برخی افراد بسیار حساس به انسولین یا مقاوم به انسولین، تقسیم کردن دوز (دو بار در روز) مفید است. برای حفظ حلالیت، فرمولاسیون آن به‌طور غیرعادی اسیدی است (pH=۴). انسولین گلارژین را نباید با سایر انسولین‌ها مخلوط کرد و برای به حداقل رساندن خطر آلودگی و عدم اثربخشی متعاقب این حالت، سرنگ‌های مجزا به کار برده می‌شود. به نظر می‌رسد

1- Isophane
2- Peakless

الگوی جذب انسولین گلارژین وابسته به محل آناتومیک تزریق نباشد به‌طوری که این دارو موجب واکنش‌های ایمنی کمتری نسبت به انسولین انسانی در مطالعات حیوانی شده است. تداخل گلارژین با گیرنده انسولین، شبیه انسولین ذاتی است و افزایشی در فعالیت میتوژنیک در محیط آزمایشگاهی نشان نداده است. این ماده شش تا هفت برابر بیشتر از انسولین ذاتی به گیرنده فاکتور رشدی شبیه انسولین ـ ۱ (IGF-1) متصل می‌شود، اما اهمیت بالینی آن نامعلوم است.

ج) انسولین دتمیر ــ این انسولین جدیدترین آنالوگ طولانی اثر انسولین تولیدی است. ترئونین انتهایی از موقعیت B30 جدا شده و میریستیک اسید (زنجیره اسید چرب C-14) به لیزین انتهای B29 چسبیده است. این تغییرات با افزایش خود تجمعی در بافت زیر جلدی و اتصال برگشت‌پذیر به آلبومین سبب طولانی‌شدن اثر این آنالوگ تزریقی می‌گردند. انسولین دتمیر، دارای حداکثر خواص باز تولید نسبت به انسولین‌های متوسط و طولانی اثر است و کاربرد آن کمتر از انسولین NPH، موجب هیپوگلیسمی می‌گردد. انسولین دتمیر شروع اثر وابسته به دوز ۲–۱ ساعته و طول اثر بیش از ۱۲ ساعت دارد. این انسولین برای رسیدن به سطح خونی یکنواخت از انسولین، دوبار در روز تجویز می‌شود.

۴. مخلوط انسولین ــ چون انسولین‌های متوسط الاثر NPH برای رسیدن به سطح درمانی لازم به چندین ساعت وقت نیاز دارند، مصرف آنها در بیماران دیابتی، معمولاً به مکمل‌های انسولینی سریع یا کوتاه اثر در مواقع قبل از غذا خوردن نیاز دارد. برای راحتی کار، اغلب قبل از تزریق، آنها را در یک سرنگ مخلوط می‌کنند. انسولین لیسپرو، آسپارت و گلولیزین، را می‌توان بلافاصله قبل از تزریق با انسولین NPH مخلوط کرد، بدون این که تأثیری در جذب سریع آنها داشته باشد. فرآورده‌های از پیش مخلوط شده تاکنون پایدار نبوده‌اند. برای رفع این مشکل، انسولین‌های متوسط‌الاثر تشکیل شده از ایزوفان پروتامین همراه انسولین لیسپرو و آسپارت تهیه شده‌اند. این انسولین‌های متوسط‌الاثر به صورت "NPL"[1] و "NPA"[2] طراحی شده‌اند و همان طول اثر انسولین NPH را دارند. مزیت آنها این است که می‌توان ترکیبات از پیش مخلوط شده‌ای از NPL و انسولین لیسپرو و NPA و انسولین آسپارت را فرموله کرد که در مطالعات بالینی بی‌خطربودن و اثربخشی آنها نیز نشان داده شده است. FDA، فرمولاسیون‌های از پیش مخلوط شده ۵۰٪ / ۵۰٪ و ۲۵٪ / ۷۵٪ از انسولین لیسپرو /NPL و ۳۰٪ / ۷۰٪ از انسولین آسپارت /NPA را تأیید نموده است. در خارج از ایالات متحده نسبت‌های دیگری نیز در دسترس هستند. انسولین گلارژین و دتمیر باید به صورت تزریق‌های جداگانه داده شوند. آنها قبل از تزریق و یا در فرآورده‌های از قبل مخلوط شده، با همدیگر ممزوج نمی‌شوند.

فرآورده‌های پره‌میکس شده ۷۰٪ / ۳۰٪ NPH/ رگولار در دسترس قرار می‌گیرند. این فرآورده‌ها تمام محدودیت‌های انسولین رگولار برای مثال پروفایل فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک وابسته به دوزهای زیاد و تفاوت در جذب را دارا هستند.

B. تولید انسولین

تولید انبوه انسولین انسانی و آنالوگ‌های انسولین توسط تکنیک‌های DNA نوترکیب با واردکردن ژن پروانسولین انسانی یا تغییر یافته به *E.coli* یا مخمر و تبدیل پروانسولین استخراجی به شکل انسولین یا مولکول‌های آنالوگ آن صورت گرفته است.

C. غلظت

تمام انسولین‌های موجود در ایالات متحده و کانادا در غلظت ۱۰۰U/mL (U100) در دسترس هستند. تهیه محدود انسولین رگولار انسانی U500، برای مصرف در موارد مقاومت شدید به انسولین که به دوزهای بیشتری از انسولین نیاز دارند، در دسترس است.

سیستم‌های انسولین‌رسانی

A. دارو رسانی استاندارد

روش استاندارد انسولین درمانی، تزریق زیر جلدی با سوزن‌ها و سرنگ‌های رایج یکبار مصرف است.

B. قلم‌های تزریقی قابل حمل

برای تسهیل در تزریق‌های چندگانه انسولین، به ویژه در انسولین درمانی شدید، تزریق‌گرهای قلمی و قابل حمل ساخته شده است. این قلم‌ها حاوی کارتریج‌های انسولین و سوزن‌های قابل تعویض است.

قلم‌های یک بار مصرف انسولین نیز با فرمولاسیون‌های مخصوص در دسترس هستند. این قلم‌ها، حاوی انسولین رگولار، انسولین لیسپرو، انسولین آسپارت، انسولین گلولیزین، انسولین

1- Neutral protamine lispro
2- Neutral protamine aspart

و glargine انسولین دتمیر و مخلوط‌های مختلفی از NPH با انسولین رگولار، لیسپرو یا آسپارت است (جدول ۴-۴۱). از آنجایی که در محل کار و هنگام مسافرت نیازی به محل سرنگ‌های متعدد شیشه‌های انسولین نیست، این فرمولاسیون‌ها بهتر مورد قبول بیماران قرار گرفته است.

C. دستگاه انفوزیون پیوسته زیر جلدی انسولین (CSII، پمپ‌های انسولین)

دستگاه انفوزیون پیوسته زیرجلدی انسولین، پمپ‌های "مدار باز"[1] خارجی برای آزادسازی انسولین هستند. این ابزار دارای پمپی است که از سوی مصرف‌کننده، قابل برنامه‌ریزی بوده و براساس نتایج اندازه‌گیری گلوکز خون که خود محاسبه می‌کنید، دوزهای پایه و ناگهانی انسولین را آزاد می‌سازد.

به‌طور طبیعی، سرعت پایه زمینه‌ای ۲۴ ساعته، نسبتاً در روزهای مختلف از پیش برنامه‌ریزی شده و ثابت است، گرچه این سرعت به‌طور گذرا با تغییرات کوتاه مدت بسته به نیاز می‌تواند تغییر یابد؛ مثلاً ممکن است به علت افزایش حساسیت به انسولین در اثر فعالیت جسمانی، سرعت رهاسازی برای چند ساعت کاهش یابد.

مقادیر یکجا برای اصلاح سطوح بالای گلوکز خون و برای پوشش نیازهای انسولین زمان غذا براساس محتوای کربوهیدرات غذا و فعالیت همزمان فرد، به کار می‌رود. مقادیر یکجا (bolus) باید به صورت پویا برنامه‌ریزی شوند زیرا زمان و دوز مقادیر یکجا (bolus) تغییر می‌کند. هنگامی که این مقادیر یکجا به‌صورت پویا برنامه‌ریزی می‌شود فرد مصرف‌کننده دوز، آن را بر مبنای مقادیر کربوهیدرات مصرف شده و سطح گلوکز خون محاسبه می‌کند. به‌طور جایگزین الگوریتم دوز غذای سبک (مقداری از کربوهیدرات برحسب گرم که توسط یک واحد انسولین پوشش داده می‌شود) و یا حساسیت به انسولین یا فاکتور تصحیح گلوکز خون (میزان کاهش سطح گلوکز خون در پاسخ به یک واحد از انسولین) را می‌توان برای پمپ برنامه‌ریزی کرد. در صورتی‌که فرد مصرف‌کننده محتویات کربوهیدرات‌های غذا و میزان گلوکز خون را در دستگاه وارد کند پمپ انسولین مناسب‌ترین دوز انسولین را محاسبه می‌کند. پمپ‌های انسولین مدرن نیز یک انسولین on board دارند که سطح خونی زیاد گلوکز را برای تعدیل فعالیت دوز یک جای (bolus) پیشین باقی‌مانده به کار می‌برد.

این پمپ‌های قدیمی (که از یک مخزن انسولین، تراشه برنامه‌ریزی، صفحه کلید و صفحه نمایش تشکیل یافته است) به اندازه یک pager است. این ابزار معمولاً روی کمربند یا در جیب قرار می‌گیرد و انسولین از طریق یک لوله پلاستیکی نازک که به ست انفوزیون زیرجلدی متصل است، انفوزیون می‌شود. ناحیه شکم محل مناسبی برای مخزن، لوله وست انفوزیون است که هر ۳-۲ روز باید با تکنیک‌های استریل‌سازی تعویض شود. در حال حاضر فقط یک نوع پمپ نیاز به لوله‌گذاری ندارد. در این مدل، پمپ مستقیماً به دستگاه انفوزیون چسبیده است. برنامه‌ریزی از راه یک دستگاه دستی که بدون سدیم با پمپ در ارتباط است، انجام می‌گیرد. آزادسازی CSII فیزیولوژیک‌ترین، روش جایگزینی انسولین است.

استفاده از این ابزار انفوزیون پیوسته دریچه امیدی برای اشخاصی است که قادر به نگهداشتن قند خون در حد مطلوب نیستند، در حالی‌که تحت رژیم‌های تزریق چند نوبته قرار دارند، و یا افرادی که کنترل دقیق قند در خون آنها لازم است، مثلاً زنان باردار. مصرف ایده‌آل این ابزارها نیاز به اعتماد و تعهد بیمار دارد. انسولین آسپارت لیسپرو و گلولیزین، همگی جهت مصرف در پمپ تأیید شده‌اند و به علت فارماکوکینتیک دلخواه که موجب کنترل قند خون بدون افزایش خطر هیپوگلیسمیک می‌شوند، برتری دارند.

D. انسولین استنشاقی

پودر خشک به صورت محصول نوترکیب انسولین رگولار (انسولین تکنوسفر، آفرزا) هم اکنون جهت مصرف در بالغین مبتلا به دیابت به تائید رسیده است. پس از استنشاق با یک ابزار کوچک و منفرد حداکثر سطح پلاسمایی ظرف مدت ۱۲ تا ۱۵ دقیقه ایجاد شده و ظرف مدت ۳ ساعت به خط پایه می‌رسد، این نوع انسولین به‌طور معنی‌داری نسبت به انسولین زیرجلدی شروع اثر سریع‌تری داشته و طول دوره اثر آن کوتاه‌تر می‌باشد. در کارآزمایی‌های بالینی انسولین استنشاقی با انسولین پایه تزریقی ترکیب می‌شود که سبب اثربخشی بسیار سریع‌تر انسولین تزریقی در کاهش قند خون می‌شود. مهم‌ترین عارضه جانبی انسولین استنشاقی سرفه، که ۲۷٪ بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد و عملکرد ریوی بایستی پایش شود این دارو در افراد سیگاری و بیماران مبتلا بیماری انسداد مزمن منع مصرف دارد.

درمان با انسولین

در طبقه‌بندی رایج دیابت ملیتوس، گروهی از بیماران قرار دارند که بدن آنها قادر به ترشح انسولین نیست و زندگی آنها به تجویز

1- Open-loop

انسولین خارجی وابسته است. این گروه وابسته به انسولین (نوع ۱)، ۱۰-۵٪ از جمعیت دیابتی‌ها را در ایالات متحده تشکیل می‌دهند. اغلب دیابتی‌های نوع ۲، برای زنده ماندن نیازی به انسولین برون‌زاد ندارند، اما بسیاری از آنها برای این که ترشح درون‌زاد آنها به حالت ایده‌آل سلامتی برسد نیازمند مکمل‌های برون‌زاد است.

فواید کنترل قند خون در دیابت ملیتوس

اعتقاد کلی انجمن دیابت امریکا این است که برای کنترل دقیق قند خون، و رسیدن به هدف کنترل قند در حد طبیعی یا تقریباً طبیعی، آموزش فراگیر خود کنترلی در بیماران نوع ۱، باید استاندارد گردد (مطلب کادر را ببینید، فواید کنترل دقیق قند خون در دیابت). استثناهایی در این زمینه وجود دارد، از جمله بیماران مبتلا به بیماری‌های پیشرفته کلیوی و مسن که خطر هیپوگلیسمی نسبت به فواید کنترل طبیعی یا تقریباً طبیعی قند خون در این گروه اهمیت بیشتری دارد. در کودکان زیر ۷ سال که استعداد فراوانی در بروز آسیب مغزی ناشی از هیپوگلیسمیک دارند، انجام اعمال کنترل دقیق و شدید قند خون ممنوع است.

رژیم‌های انسولینی

A. درمان انسولینی فشرده

درمان انسولین فشرده تقریباً برای همه افراد با دیابت نوع ۱، دیابت همراه با کمبود شدید یا فقدان تولید انسولین داخلی، و بسیاری از افراد با دیابت نوع ۲ تجویز می‌گردد.

همواره نیاز روزانه به انسولین در بخش‌ها معادل است با وزن بیمار به پوند تقسیم بر ۴ یا وزن به کیلوگرم × ۵۵٪. نزدیک به نیمی از کل دوز روزانه انسولین برای تأمین نیازهای انسولین زمینه‌ای یا پایه مصرف شده و بقیه آن جهت تأمین نیازهای زمان خوردن یا میان وعده و اصلاح قند خون بالا به کار می‌رود. این محاسبه تقریبی است و باید برای هر فردی تنظیم شود. موارد تازه تشخیص داده شده و افرادی که تولید انسولین داخلی مداوم دارند، دیابت طول کشیده با حساسیت به انسولین، بی‌کفایتی قابل ملاحظه کلیوی، یا دیگر کمبودهای اندوکرین، مثال‌هایی از کاهش نیاز به انسولین است. افزایش نیاز به انسولین معمولاً در افراد چاق، در حین بلوغ، در گذر به سه ماههٔ بعدی بارداری و در افرادی با دیابت نوع ۲ دیده می‌شود.

در رژیم‌های انسولینی دقیق، دوزهای یکجا مربوط به غذا یا میان وعده و هم مربوط به تصحیح قند خون بالا، با فرمول تجویز می‌گردند. بیماران از فرمول‌ها برای محاسبه دوز بولوس انسولین کوتاه اثر استفاده می‌کنند. این محاسبه با در نظر گرفتن میزان کربوهیدرات موجود در غذا یا میان وعده، سطح کنونی گلوکز پلاسما و سطح گلوکز هدف انجام می‌شود. برای دوز یکجا مربوط به غذا یا میان وعده، فرمول به صورت نسبت انسولین به کربوهیدرات بیان می‌شود که اشاره دارد به اینکه چند گرم کربوهیدرات با یک واحد انسولین از بین می‌رود. فرمول تصحیح قند خون بالا به صورت پیش‌بینی کاهش قند خون پلاسما (به میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بعد از یک واحد انسولین سریع‌الاثر بیان می‌شود. تغییرات روزانه حساسیت به انسولین می‌تواند با تجویز دوزهای انسولین پایه و یکجا متفاوت در طول روز تطبیق داده شود. وسایل انفوزیون مداوم انسولین زیرجلدی پیشرفته‌ترین شکل جایگزین و فیزیولوژیک انسولین را فراهم می‌آورند.

B. درمان انسولینی مرسوم

درمان متداول انسولین معمولاً فقط در اشخاص دچار دیابت تیپ ۲ تجویز می‌شود که احساس می‌شود از کنترل شدید گلوکز سود نمی‌برند. رژیم‌های انسولین از یک تزریق در روز تا تزریق‌های مکرر، استفاده از انسولین متوسط‌الاثر یا طولانی‌اثر به تنهایی یا همراه با انسولین سریع‌الاثر یا انسولین‌های از پیش مخلوط شده، متفاوت هستند. با توجه به به رژیم‌های با مقیاس متغیر، در رژیم‌های مرسوم انسولین دوز انسولین متوسط‌الاثر یا طولانی‌الاثر با دقت تعیین می‌شود در حالی‌که این دوز برای انسولین کوتاه‌اثر یا سریع‌الاثر برحسب سطح گلوکز پلاسما قبل از تزریق، متغیر می‌باشند.

درمان انسولینی موارد خاص

A. کتواسیدوز دیابتی

کتواسیدوز دیابتی (DKA) فوریت پزشکی تهدیدکننده زندگی است که به دلیل انسولین ناکافی یا فقدان انسولین جایگزین در افرادی با دیابت تیپ ۱ یا به صورت نادر در افرادی با دیابت تیپ ۲ ایجاد می‌گردد. به صورت معمول در بیماران تازه تشخیص داده شده تیپ ۱ یا در کسانی که درمان انسولین جایگزین را متوقف کرده‌اند یا به صورت نادر در بیماران دیابتی تیپ ۲ که شرایط پراسترس غیرمعمولی را تجربه می‌کنند، مثل سپسیس یا پانکراتیت و کسانی که در حال درمان استروئید با دوز بالا قرار دارند، ایجاد می‌گردد. علایم و نشانه‌ها شامل تهوع، استفراغ، درد شکم، تنفس آهسته عمیق (کوسمال)، تغییر وضعیت ذهنی، بالارفتن کتون‌ها و گلوکز خون و ادرار و pH خون شریانی کمتر از ۷/۳ و بیکربنات پایین (کمتر از ۱۵mmol/L) است.

درمان بنیادین DKA شامل تأمین آب و انسولین داخل وریدی به صورت سریع و نگهداری سطوح پتاسیم و دیگر الکترولیت‌ها است. درمان مایع و انسولین براساس نیازهای شخصی بیمار بوده و همواره نیازمند ارزیابی مجدد و اصلاح است. باید در مورد وضعیت تأمین مایع و هم شرایط کلیوی بیمار، سطوح سدیم و پتاسیم و میزان تصحیح گلوکز و اسمولالیته پلاسما دقت و توجه کافی مبذول گردد. مایع درمانی به صورت طبیعی با نرمال سالین شروع می‌شود. باید انسولین انسانی رگولار به صورت درمان داخل وریدی با دوز معمول حدود ۰/۱ واحد به ازای هر کیلوگرم در ساعت مورد استفاده قرار گیرد.

B. سندرم هیپراسمولار هیپرگلیسمیک

سندرم هیپراسمولار هیپرگلیسمیک (HHS) در اشخاص با دیابت تیپ ۲ تشخیص داده شده و با هیپرگلیسمی و بی‌آبی شدید مشخص می‌گردد. این سندرم معمولاً همراه با مصرف ناکافی مایع خوراکی، به‌ویژه در سالمندان، ابتلا به دیگر بیماری‌ها، استفاده از داروهایی که قند خون را بالا برده یا باعث کم‌آبی می‌شوند، مانند فنی‌توئین، استروئیدها، دیورتیک‌ها، بتابلوکرها و همین‌طور همراه با دیالیز صفاقی و همودیالیز دیده می‌شود. علایم تشخیصی مهم افت وضعیت ذهنی و حتی تشنج و گلوکز پلاسمای بیش از ۶۰۰mg/dL و اسمولالیته سرم بیش از ۳۲۰mmol/L است. اشخاص مبتلا به این سندرم، اسیدوز ندارند، مگر اینکه با کتواسیدوز دیابتی همراه شود.

درمان HHS بر تأمین تهاجمی آب کافی و بازگرداندن هموستاز گلوکز و الکترولیت‌ها متمرکز است؛ میزان تصحیح این متغیرها باید به شدت کنترل شود. درمان با دوز کم انسولین هم ممکن است مورد نیاز باشد.

عوارض انسولین درمانی

A. هیپوگلیسمی

۱. مکانیسم‌ها و تشخیص ــ واکنش‌های هیپوگلیسمیک رایج‌ترین مشکل انسولین درمانی هستند. این واکنش‌ها معمولاً در اثر مصرف ناکافی کربوهیدرات، فعالیت غیر معمول بدنی و دوز بیش از حد انسولین ایجاد می‌شوند.

پیشرفت سریع هیپوگلیسمی در افراد در معرض خطر هیپرگلیسمی با هوشیاری کامل، سبب علایم افزایش حساسیت اتونوم سمپاتیک (تاکی‌کاردی، تپش قلب، تعریق و لرزش) و پاراسمپاتیک (تهوع و گرسنگی) می‌شود که در صورت عدم درمان تا تشنج و کوما نیز پیش می‌رود.

در افرادی که طی کنترل شدید قند خون در معرض وقایع متناوب هیپوگلیسمیک قرار می‌گیرند، پیامدهای هشداردهنده اتونوم ناشی از هیپوگلیسمی کمتر بوده و حتی از بین می‌رود. این حالت خطرناک "عدم آگاهی از هیپوگلیسمی" نامیده می‌شود. وقتی بیماران دچار فقدان علایم هشداردهنده کاهش قند خون باشد، ممکن است اقدامات لازم را در آن زمان انجام ندهد. در بیماران مبتلا به هیپوگلیسمی مداوم و درمان نشده، تظاهرات اضافی انسولین (گیجی، ضعف، رفتارهای عجیب، کما و تشنج) ممکن است ایجاد شود. در این هنگام فرد ممکن است قادر به بلعیدن غذاهای حاوی گلوکز نباشند. در هیپوگلیسمی می‌توان با جلوگیری از حملات مکرر، هوشیاری را حفظ کرد. بستن دستبند یا گذاشتن کارت در کیف، برای شناسایی و همچنین همراه داشتن انواع گلوکز با جذب سریع در افراد دیابتی که درمان دارویی می‌شوند ضروری است.

۲. درمان هیپوگلیسمی ــ همه تظاهرات هیپوگلیسمی با تجویز گلوکز رفع می‌گردد. برای تسریع در جذب، قند ساده یا گلوکز، بهتر است به شکل مایع باید داده شود. برای درمان هیپوگلیسمی خفیف در بیماری که هوشیار و قادر به بلع است، می‌توان قرص‌های دکستروز، ژل گلوکز یا هر نوع نوشیدنی و غذای حاوی قند را تجویز نمود. اگر هیپوگلیسمی شدیدتر باشد و بیمار دچار بیهوشی یا کاهش سطح هوشیاری شود، درمان انتخابی، انفوزیون وریدی ۵۰mL–۲۰ محلول گلوکز ۵۰ درصد طی ۳-۲ دقیقه است. اگر درمان از طریق وریدی میسر نباشد، معمولاً ۱mg گلوکاگون به صورت زیر جلدی یا عضلانی طی ۱۵ دقیقه هوشیاری را بر می‌گرداند و اجازه می‌دهد تا بیمار بتواند قند مصرف کند. اگر این بیمار دچار کاهش هوشیاری شود و گلوکاگون در دسترس نباشد، می‌توان مقدار کمی عسل یا شربت در دهان وی قرار داد؛ هرچند که غذا دادن به بیماران بیهوش ممنوع است. سرویس‌های اورژانس پزشکی در همه حملات شدید اختلال در هوشیاری باید به سرعت فرا خوانده شوند.

B. ایمونوپاتولوژی انسولین درمانی

حداقل ۵ کلاس مولکولی از آنتی‌بادی‌های انسولین در دیابتی‌ها طی انسولین درمانی ایجاد می‌شود. IgA، IgD، IgE، IgG و IgM دو نوع اختلال ایمنی مهم در این بیماران وجود دارد:

۱. حساسیت به انسولین ــ حساسیت به انسولین، نوع متوسطی از افزایش حساسیت است که به ندرت اتفاق می‌افتد. کهیر موضعی یا سیستمیک به علت آزادشدن هیستامین از

فواید کنترل دقیق قند خون در دیابت

یک مطالعه بلندمدت آینده‌نگر تصادفی روی ۱۴۴۱ بیمار دیابتی نوع ۱ در ۲۹ مرکز پزشکی در سال ۱۹۹۳ نشان داد: نگهداشتن قند خون در حد نزدیک به طبیعی موجب تأخیر در شروع و کندی پیشرفت عوارض عروق کوچک و مشکلات نوروپاتی در دیابتی‌ها در طی ۱۰ سال شده است (گروه پژوهشی آزمون کنترل دیابت و عوارض [DCCT]، ۱۹۹۳). در گروهی که تحت درمان شدید بودند، متوسط هموگلوبین گلیکوزیله ۷/۲٪ (میزان طبیعی آن، کمتر از ۶٪ است) و متوسط گلوکز خون ۱۵۵mg/dL، حاصل شد. در حالی که در گروهی که به‌طور رایج درمان شده بودند، متوسط هموگلوبین گلیکوزیله ۸/۹٪ و متوسط گلوکز خون ۲۲۵mg/dL بوده است. در طی دوره مطالعه (که به‌طور متوسط ۷ سال به طول انجامید)، تقریباً کاهش ۶۰ درصدی در خطر رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی دیابتی در مقایسه با گروه کنترل شدید با گروه کنترل استاندارد ایجاد شد.

به علاوه، در مطالعه DCCT اصول خاطره قند خون[1] را بیان شد که فواید طولانی مدت هر دوره از کنترل قند خون را در افراد، مقایسه می‌کند. طی ۶ سال پیگیری، هر دو گروه درمان شده به صورت شدید و رایج، سطوح مشابهی از کنترل قند خون و پیشرفت در ضخیم‌شدن Intimal-medial کاروتید را داشتند، اگرچه در گروه درمان شدید به‌طور آشکاری ضخامت کمتری ایجاد شد.

مطالعه آینده‌نگر دیابت انگلستان (UKPDS)، مطالعه بسیار گسترده آینده‌نگر تصادفی بود که روی اثرات کنترل شدید قند خون در چندین نوع بیماری و اثرات کنترل فشارخون در دیابتی‌های نوع ۲ انجام شد. در مجموع ۳۸۶۷ بیمار دیابتی نوع ۲ را که به تازگی تشخیص داده بودند، به مدت ۱۰ سال مورد مطالعه قرار دادند. بخش چشمگیری از این افراد چاق و مبتلا به افزایش فشارخون بودند. این بیماران یا رژیم درمانی خود را به تنهایی و یا همراه انسولین، کلرپروپامید، گلی‌بوراید یا گلی‌پزاید، دریافت می‌کردند. از متفورمین در بیمارانی که پاسخ ناکافی به درمان داشتند استفاده شد. کنترل دقیق فشارخون با ACEI مسدودکننده β یا در برخی موارد یک CCB به عنوان یک متغیر، حاصل گردید.

کنترل شدید دیابت با کاهش در HbA_{1c} از ۹/۱٪ به ۷٪، کاهش خطر کلی مشکلات عروق کوچک را در مقایسه با گروه کنترل رایج نشان داد (اغلب رژیم غذایی به تنهایی HbA1c را به ۷/۹٪ کاهش می‌دهد) مشکلات قلبی عروقی برای هر درمان جداگانه بیان نشده است؛ متفورمین به تنهایی خطر بیماری عروق بزرگ (انفارکتوس میوکارد، حمله قلبی) را به تنهایی کاهش داد. تجزیه و تحلیل اپیدمیولوژیک مطالعه نشان می‌دهد که هر ۱٪ کاهش در هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c})، به صورت تخمینی، باعث کاهش معادل ۳۷٪ در عوارض میکروواسکولار، ۲۱٪ کاهش هرگونه نقطه پایانی و مرگ مرتبط با دیابت و ۱۴٪ کاهش انفارکتوس میوکارد خواهد شد.

کنترل شدید فشارخون نیز به‌طور شگفت‌آوری اثرات مشخصی بر بیماری عروق کوچک داشت. (همچنین عوارض رایج ناشی از پرفشاری خون را کاهش می‌دهد) تجزیه و تحلیل اپیدمیولوژیک نتایج حاکی از آن است که هر ۱۰mmHg کاهش فشارخون شریانی منجر به کاهش تقریبی ۱۳٪ عوارض میکروواسکولار دیابتی، ۱۲٪ کاهش هرگونه عوارض دیابت، ۱۵٪ کاهش در مرگ مرتبط با دیابت و ۱۱٪ کاهش انفارکتوس میوکارد خواهد شد.

این مطالعات فواید کنترل شدید فشارخون را در هر دو نوع بیماران دیابتی نوع ۱ و ۲ نشان داد.

1. Glycemic memory

ماست سل‌های بافتی حساس شده به آنتی‌بادی‌های ضد انسولین IgE ظاهر می‌شود. در موارد شدید، آنافیلاکسی روی می‌دهد. از آنجایی که حساسیت اغلب نسبت به آلودگی‌های پروتئین‌های غیر انسولینی ایجاد می‌گردد، انسولین‌های انسانی و آنالوگ به‌طور چشمگیری از شیوع آلرژی، نسبت به انسولین (به ویژه واکنش‌های موضعی) کاسته‌اند.

۲. مقاومت ایمونولوژیک به انسولین ـــ تیتر پایین آنتی‌بادی‌های IgG ضد انسولین در گردش خون که اثر انسولین را خنثی می‌کنند، در اغلب بیماران تحت درمان با انسولین قابل چشم‌پوشی است. به ندرت تغییر آنتی‌بادی‌های انسولین منجر به مقاومت به انسولین می‌گردد، ولی ممکن است در اثر سایر فرآیندهای عمومی خودایمنی شبیه لوپوس اریتماتوز نیز این عارضه اتفاق بیفتد.

C. تحلیل بافت چربی در محل تزریق

تزریق فرآورده‌های حیوانی انسولین گاه موجب آتروفی بافت چربی زیر پوست در محل تزریق می‌گردد. از زمان ایجاد انسولین‌های انسانی و آنالوگ‌های تهیه شده در pH خنثی، این نوع مشکلات و عوارض ایمنی تقریباً دیده نمی‌شود. تزریق مستقیم این فرآورده‌های جدیدتر در ناحیه تحلیل یافته اغلب موجب بازگشت به حالت طبیعی می‌گردد.

اگر تزریق فقط در یک محل انجام شود، هیپرتروفی بافت چربی زیر پوست همچنان به عنوان یک مشکل باقی می‌ماند. اگرچه با خودداری از تزریق در یک محل خاص یا لیپوساکشن این مشکل اصلاح می‌شود.

D. افزایش خطر بروز سرطان

نوعی از افزایش خطر بروز سرطان، به مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی نسبت داده می‌شود که در افراد مبتلا به مقاومت به انسولین، پیش‌دیابتی و دیابت نوع ۲ گزارش شده است. درمان با انسولین و سولفونیل اوره‌ها که سبب افزایش انسولین موجود در گردش خون شده، صورت می‌پذیرد، اما متفورمین سبب تشدید خطرات این نوع سرطان‌ها می‌شود. این مشاهدات اپیدمیولوژیک بسیار مقدماتی بوده و تاکنون راهنمای تجویز داروها را تغییر نداده است.

■ داروهای خوراکی ضد دیابت

چندین دسته از داروهای کاهنده قند خون هم اکنون در ایالات متحده آمریکا در درمان افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در دسترس هستند (۱) عواملی که به گیرنده سولفونیل اوره متصل شده و ترشح انسولین را افزایش می‌دهند (سولفونیل اوره، مگلیتینیدها و مشتقات دی‌فنیل‌آلانین) (۲) عواملی که گلوکز خون را با اثرگذاری بر کبد، عضلات و بافت چربی کاهش می‌دهند (بیگوانیدها، تیازولیدین دیون‌ها) (۳) عواملی که اصولاً جذب گلوکز روده‌ای را مهار می‌کنند (مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز) (۴) عواملی که اثرات اینکرتین را تقلید نموده یا اثرات اینکرتین را طولانی می‌کنند آگونیست گیرنده (پپتید شبه گلوکاگون - نوع ۱ [GLP-1]) مهار کننده‌های دی پپتیدیل پپتیداز [DPP-4]) (۵) عواملی باز جذب گلوکز از کلیه را مهار می‌کنند (مهارکننده‌های ناقلین مشترک سدیم ـ گلوکز [$SGLT_s$] و (۶) عواملی که توسط سایر مکانیسم‌های کمتر شناخته شده اثر می‌کنند (پراملینتید، بروموکریپتین، کولسولام).

داروهایی که اصولاً ترشح انسولین را با اتصال به گیرنده سولفونیل اوره تحریک می‌کنند

سولفونیل‌ها

مکانیسم عمل

عمل مهم سولفونیل اوره‌ها، افزایش رهاسازی انسولین از پانکراس می‌باشد (شکل ۵-۴۱). این داروها به گیرنده 140-kDa با تمایل بالائی متصل می‌شود که همراه با کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP در سلول‌های گیرنده β می‌باشد (شکل ۲-۴۱). اتصال سولفونیل اوره‌ها خروج پتاسیم از کانال را مهار نموده و سبب دپولاریزاسیون سلولی می‌شود. دپولاریزاسیون کانال کلیسمی وابسته به ولتاژ را باز می‌کند و سبب ورود کلسیم به داخل سلول و نهایتا تحریک ترشح انسولین می‌شود.

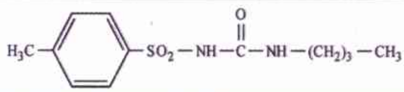
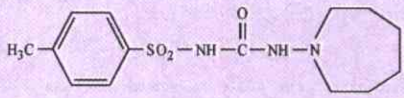
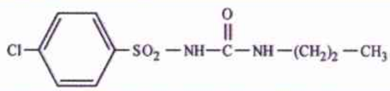
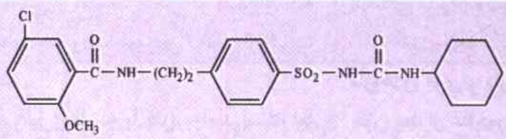
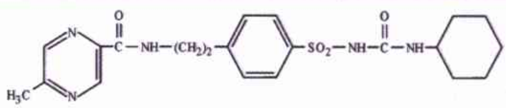
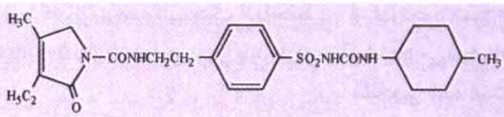
اثربخشی و ایمن‌بودن سولفونیل اوره‌ها

سولفونیل اوره‌ها توسط کبد متابولیزه می‌شوند به طور استثناء یک متابولیتی است که بطور معینی می‌تواند فعال بوده یا حتی غیرفعال باشد. متابولیت‌های این داروها اساساً توسط کلیه دفع شده و در موارد داروهای سولفونیل اوره نسل دوم تاحدودی در صفرا دفع می‌شوند. واکنش‌های ایدیوسینکرازی بسیار نادر بوده و با راش پوستی یا سمیت خونی (لکوپنی و ترومبوسیترپنی) که در کمتر از ۱٪ موارد دیده می‌شود، همراه است. در مقایسه با داروهای نسل اول سولفونیل اوره‌های نسل دوم تمایل بیشتری به گیرنده دارند. اصولاً دوزهای کمتر مؤثر و سطح پلاسمایی

جدول ۵-۴۱ تنظیم آزادسازی انسولین در انسان‌ها

تحریک‌کننده‌های آزادسازی انسولین
هورمونی: گلوکز، مانوز لوسین، آرژنین، سایر آمینواسیدها، اسیدهای چرب (با غلظت زیاد)
هورمونی: گلوکاگون، پپتید شبه گلوکاگون ۱ (۳۷-۷)، پپتید انسولین دوست وابسته گلوکز، کله‌سیستوکینین، گاسترین
عصبی: تحریک گیرنده‌های بتا آدرنرژیک، تحریک واگ
داروها: سولفونیل اوره‌ها، مگلی‌تینید، ایزوپروترنول، استیل‌کولین
مهارکننده‌های آزادسازی انسولین
هورمونی: سوماتوستاتین، لپتین، انسولین
عصبی: اثرات مقلد تحریک گیرنده‌های آلفا کاتکول‌آمین‌ها
داروها: دیازوکساید، فنی‌توئین، وین‌بلاستین، کلشی‌سین

جدول ۶-۴۱ سولفونیل اوره‌ها

Sulfonylureas	Chemical Structure	Daily Dose	Duration of Action (hours)
Tolbutamide (Orinase)		0.5–2 g in divided doses	6–12
Tolazamide (Tolinase)		0.1–1 g as single dose or in divided doses	10–14
Chlorpropamide (Diabinese)		0.1–0.5 g as single dose	Up to 60
Glyburide (glibenclamide[1]) (Diaβeta, Micronase, Glynase PresTab)		1.25–20 mg	10–24
Glipizide (glydiazinamide[1]) (Glucotrol, Glucotrol XL)		5–30 mg (20 mg in Glucotrol XL)	10–24[2]
Glimepiride (Amaryl)		1–4 mg	12–24

۱. در خارج از ایالات متحده

۲. نیمه عمر دفع دارو به‌طور قابل توجهی کوتاه‌تر است (به متن مراجعه شود).

داروهای نسل دوم خطر تداخل دارو دارد را کاهش داده زیرا رقابت در اتصال پلاسمایی یا عملکرد آنزیم‌های کبدی را کاهش می‌دهد.

در سال ۱۹۷۰، برنامه گروهی ـ دانشگاهی دیابت (UGDP) در ایالات متحده گزارش کرد که تعدادی از مرگ و میرهای ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران دیابتی درمان شده با تولبوتامید، در مقایسه با بیماران تحت درمان با انسولین و یا کسانی که دارونما دریافت کرده‌اند، بیشتر است. به علت اشکالات طراحی، این مطالعه و نتایج آن به‌طور عمومی مورد قبول واقع نشد. پژوهش UKPDS در انگلستان هیچ اثر قلبی عروقی در مقابل مصرف سولفونیل اوره در طول مطالعه وسیع و طولانی مدت، نشان نداد. مصرف طولانی مدت سولفونیل اوره به‌طور وسیع تجویز می‌شود و شش نوع از آنها در ایالات متحده در دسترس است (جدول ۶-۴۱).

سولفونیل اوره‌های نسل اول

تولبوتامید[1] به خوبی جذب می‌شود اما به سرعت در کبد متابولیزه می‌گردد. طول اثرش به نسبت کوتاه است (۶ تا ۱۰ ساعت) و نیمه عمر حذفی آن ۵-۴ ساعت است و بهترین حالت تجویز آن، دوزهای جداگانه است (۵۰۰ میلی‌گرم پیش از هر غذا). برخی از بیماران تنها یک یا دو قرص بصورت روزانه نیاز دارند دوز حداکثر آن ۳۰۰۰ میلی‌گرم بصورت روزانه است. به دلیل نیمه عمر کوتاه آن و غیرفعال شدن دارو توسط کبد این دارو در افراد سالخورده و افراد مبتلا به نارسایی کلیه نسبتاً بی خطر می‌باشد. هیپوگلیسمی طولانی‌مدت به‌ندرت گزارش شده است، و اغلب در بیمارانی که سولفانامیدهای ضد باکتریایی را دریافت کردند (مثلاً سولفی‌سوکسازول) یا فنیل‌بوتازون را برای آترالژی مصرف می‌کنند و یا داروهای ضد قارچ آزولی جهت درمان

1- Tolbutamide

کاندیدیازیس استفاده می‌کنند، گزارش شده است. داروهای گزارش شده متابولیسم تولبوتامید را در کبد مهار نموده و سطوح آن را در گردش خون افزایش می‌دهد.

کلرپروپامید[1]، نیمه عمر ۳۲ ساعتی دارد و در کبد به آرامی به محصولاتی متابولیزه می‌شود که برخی اثرات زیستی خود را حفظ کرده‌اند؛ نزدیک به ۳۰-۲۰٪ از آن بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود. دوز میانگین نگهداره ۲۵۰ میلی‌گرم به صورت روزانه است که بصورت دوز روزانه در صبح مصرف می‌شود. واکنش‌های هایپوگلاسمیک طولانی شده در بیماران مسن شایع است و مصرف دارو در این افراد ممنوع است. سایر عوارض جانبی شامل گرگرفتگی و هایپرترمی ناشی از مصرف (الکل در بیماران که بصورت ژنتیکی مستعد هستند، و هایپوترمی ناشی از اثرات ترشح وازوپرسین می‌باشد.

تولازامید[2] در قدرت قابل مقایسه با کلرپروپامید است، اما طول اثر کوتاه‌تری دارد. تولازامید آرام‌تر از سایر سولفونیل اوره‌ها جذب می‌شود و به نظر نمی‌رسد اثراتش روی گلوکز خون بیش از چند ساعت باشد. نیمه عمرش حدود ۷ ساعت است. تولازامید به چند ترکیب متابولیزه می‌شود که اثرات هیپوگلیسمیک آنها حفظ شده است. اگر بیش از ۵۰۰mg/d نیاز باشد، این دوز را باید به دو بار در روز تقسیم نمود.

استوهگزامید در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیست نیمه عمر آن در حدود یک ساعت بوده، اما متابولیت فعال آن، هیدروکسی هگزامید، نیمه عمر ۴ تا ۶ ساعته دارد. بنابراین طول دوره اثر آن ۸ تا ۲۴ ساعت است. در صورت در دسترسی بودن دوزاژ آن ۱/۵g/d-۰/۲۵ بصورت دوز منفرد در دو یا چند دوز منقسم می‌باشد.

کلروپروپامید، تولازامید و استوهگزامید اکنون به ندرت کاربرد بالینی دارند.

سولفونیل اوره‌های نسل دوم

گلی‌بورید، گلی‌پیزید، و گلی‌کلازید و گلی‌میپرید ۱۰۰ تا ۲۰۰ برابر قویتر از تولبوتامید می‌باشند. این داروها بایستی در بیماران قلبی و عروقی یا افراد مسن و افرادی که هایپوگلایسمی زیان‌بار است، با احتیاط مصرف شوند.

گلی‌بورید[3]، در کبد به محصولاتی با اثر بسیار کمتر هیپوگلیسمیک متابولیزه می‌شود. دوز معمول آغازین، ۲/۵mg/d یا کمتر بوده و دوز نگهدارنده ۱۰mg/d-۵ است که صبح‌ها به صورت تک دوز داده می‌شود؛ دوز نگهدارنده بالاتر از ۲۰mg/d پیشنهاد نمی‌شود. فرمولاسیون "میکرونیز شده"ای از گلی‌بوراید (Glynase pres Tab) در قرص‌هایی با اندازه‌های مختلف در دسترس است. گرچه پرسش‌هایی در مورد دوز معادل آن وجود دارد، ولی FDA توصیه می‌کند تا هنگام تغییر رژیم درمانی از گلی‌بوراید معمولی یا سایر سولفونیل اوره‌ها به این نوع، دقت کافی به عمل آید.

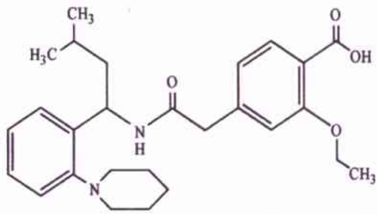
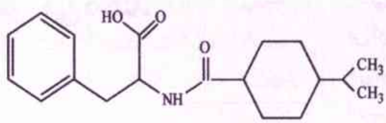
عوارض جانبی گلی‌بوراید به جز ایجاد هیپوگلیسمی، اندک است. گرگرفتگی، به ندرت بعد از خوردن الکل گزارش شده است و این ترکیب به آرامی، کلیرانس آب آزاد را بالا می‌برد. تجویز گلی‌بوراید در صورت وجود اختلال کبدی و در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی ممنوع است.

گلی‌پیزاید[4]، کوتاه‌ترین نیمه عمر (۴-۲ ساعت) را در میان داروهای قوی‌تر دارد. برای به حداکثر رساندن اثر کاهش قند خون بعد از غذاخوردن، این دارو باید ۳۰ دقیقه قبل از صبحانه مصرف شود، چون جذب آن همراه غذا با تأخیر می‌افتد. دوز آغازین ۵mg/d تا ۱۵mg/d به صورت تک دوز است. هنگامی که دوزهای بالاتر روزانه نیاز است باید آن را در دوزهای جداگانه قبل از غذا تجویز نمود. حداکثر دوز کلی روزانه‌ای که توسط سازندگان پیشنهاد می‌شود، ۴۰mg/d می‌باشد، اگرچه در برخی مطالعات مشخص شده است که با ۲۰mg-۱۵ از دارو نیز می‌توان به حداکثر اثر دست یافت. نوعی فرآورده پیوسته رهش، به نام گلوکوترول XL[5] اثر ۲۴ ساعتی را بعد از یک بار مصرف در صبح فراهم می‌سازد (حداکثر ۲۰mg/d). گرچه به نظر می‌رسد این فرمولاسیون دارای تمایل به تولید هیپوگلیسمی شدید در مقایسه با گلی‌بوراید است و هیچ مزیت درمانی (نسبت به داروی ژنریک آن) ندارد. حداقل ۹۰٪ گلی‌پیزاید در کبد به محصولات غیرفعال تبدیل می‌شود و باقیمانده آن بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود. بنابراین درمان با گلی‌پیزاید در بیماران مبتلا به اختلالات مشهود کبدی و کلیوی که در معرض خطر بالای هیپوگلیسمی قرار دارند ممنوع است. به دلیل قدرت کم و طول دوره اثر کوتاه آن، این دارو نسبت به گلی‌بورید در افراد سالخورده، ترجیح داده می‌شود.

گلی‌میپراید[6]، برای مصرف یک بار در روز به صورت تک درمانی یا در ترکیب با انسولین تأییدیه دارد. با تجویز این دارو با کمترین دوز نسبت به سایر سولفونیل اوره‌ها به گلوکز خون پایین‌تری دست یافت. یک دوز منفرد 1mg به‌طور مشهودمی‌باشد و دوز حداکثر روزانه آن 8mg است. این داروی طولانی اثر نیمه‌عمر 9h-5 دارد و اجازه می‌دهد که یک بار در

1- Chlorpropamide
2- Tolazamide
3- Glyburide
4- Glipizide
5- Glucotrol XL
6- Glimepiride

جدول ۷-۴۱ سایر انسولین‌های وابسته

Drug	Chemical Structure	Oral Dose	$t_{1/2}$	Duration of Action (hours)
Repaglinide (Prandin)		0.25–4 mg before meals	1 hour	4–7
Nateglinide (Starlix)		60–120 mg before meals	1 hour	4

روز تجویز شود. بنابراین از طرف بیماران بهتر تحمل می‌شود. این دارو به‌طور کامل در کبد به متابولیت‌هایی با فعالیت ضعیف یا بی‌اثر متابولیزه می‌شود.

گلی‌کلازید (در آمریکا در دسترس نیست) نیمه‌عمری معادل ۱۰ ساعت دارد. دوز توصیه شده آغازی ۴۰ تا ۸۰ میلی‌گرم به صورت روزانه با دوز ماکزیمم ۳۲۰ میلی‌گرم روزانه می‌باشد. دوزاژ بالاتر معمولاً تقسیم شده و در قالب ۲ بار در روز تجویز می‌شود. این دارو به صورت کامل توسط کبد به متابولیت‌های غیرفعال متابولیزه می‌شود.

آنالوگ‌های مگلیتینید

رپاگلیناید[1]، نخستین عضو گروه محرک‌های ترشح انسولین است (جدول ۷-۴۱). این داروها آزادسازی انسولین از سلول‌های بتا را با تنظیم انتشار پتاسیم از کانال‌های پتاسیمی که پیش‌تر توضیح داده شد، تعدیل می‌کنند. با سولفونیل اوره‌ها در محل‌های اثر مولکولی همپوشانی دارند که به دلیل داشتن دو جایگاه اتصال یکی در اشتراک با سولفونیل اوره‌ها و دیگری ویژه خودشان است.

شروع اثر رپاگلیناید بسیار سریع است و غلظت ماکزیمم و اثر ماکزیمم آن در تقریباً ۱ ساعت بعد از خوردن دارو ایجاد می‌گردد، اما طول اثر آن ۷-۴ ساعت است. کلیرانس این دارو کبدی است و بر اثر CYP3A4 با نیمه عمر ۱ ساعت پاک‌سازی می‌گردد. به علت شروع اثر سریع، رپاگلیناید برای کنترل افزایش گلوکز بعد از خوردن غذا مصرف می‌گردد. این دارو باید قبل از مصرف هر وعده غذا در دوزهای ۰/۲۵-۴mg (حداکثر ۱۶mg/d) مصرف گردد. اگر خوردن غذا به تعویق بیفتد، فراموش شود یا حاوی مقدار کافی کربوهیدرات نباشد، خطر هیپوگلیسمی به‌وجود می‌آید. این دارو در بیماران مبتلا به اختلال عمل کلیوی و کبدی، باید با احتیاط مصرف گردد. رپاگلیناید به صورت تک درمانی یا در ترکیب بالینی بی‌گوانیدها تأیید شده است. هیچ اتم گوگردی در ساختمانش وجود ندارد؛ بنابراین، این دارو را می‌توان در افراد دیابتی نوع ۲ که به گوگرد یا سولفونیل اوره‌ها حساسیت دارند، تجویز کرد.

مگلیتینید[2] (در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیست) یک مشتق بنزیل سوکسینیک اسید که به گیرنده سولفونیل اوره متصل شده و مشابه رپاگلیناید از نظر اثرات بالینی می‌باشد. این دارو جهت مصرف در ژاپن به تأئید رسیده است.

مشتقات d- فنیل‌آلانین

ناتگلیناید[3]، یک مشتق D- فنیل‌آلانین است که سبب تحریک ترشح سریع و مداوم انسولین از سلول‌های بتا از طریق کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP می‌شود. این دارو ظرف مدت ۲۰ دقیقه پس از تجویز خوراکی با حداکثر غلظت پلاسمایی ۱ ساعت جذب می‌شود و در کبد توسط CYP2C9 و CPY3A4 و با نیمه عمر حدود ۱ ساعت متابولیزه می‌شود. طول دوره اثر آن ۴ ساعت است. این دارو پیش از غذا مصرف شده و افزایش قند خون پس از غذا را کاهش می‌دهد این دارو بصورت قرص‌های ۶۰ تا ۱۲۰ میلی گرمی موجود است. دوز کم آن در بیماران با افزایش ملایم

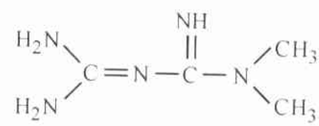
1- Repaglinide
2- Miglitinide
3- Nateglinide

HbA_{1c} مصرف می‌شود. ناتگلینید هنگامی که به تنهایی یا در ترکیب با عوامل خوراکی (نظیر مت فورمین) مصرف شود بسیار موثر خواهد بود هایپوگلیسمی اصلی‌ترین عارضه جانبی دارو است. این دارو را بایستی در افراد سالخورده و مبتلا به نارسایی کلیوی با احتیاط مصرف کرد.

داروهایی که عموماً قند خون را با سایر مکانیسم‌های موجود در کبد، عضلات و بافت چربی کاهش می‌دهند.

بی‌گوانیدها

ساختمان **متفورمین**[1] در زیر نشان داده شده است. فن‌فورمین[2] بی‌گوانید قدیمی‌تر بوده است که به علت ایجاد اسیدوز لاکتیک، مصرف آن در ایالات متحده قطع شده است. متفورمین در حال حاضر تنها بیگوانید موجود در ایالات متحده آمریکا است.



Metformin

مکانیسم اثر

توضیح کاملی از مکانیسم عمل بی‌گوانیدها وجود ندارد. ولی اثر اولیه آن کاهش تولید کبدی گلوکز از راه فعال‌سازی آنزیم پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) می‌باشد. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پس از تجویز بی‌گوانیدها، هیپرگلیسمی ناشتا و هیپرگلیسمی بعد از غذا کمتر دیده می‌شود. اگرچه هیپرگلیسمی طی مصرف بی‌گوانید، لزوماً دیده نمی‌شود، بنابراین مناسب‌تر است، آنها را عوامل "euglycemic" نامید.

متابولیسم و دفع

نیمه عمر متفورمین ۳-۱/۵ ساعت است، به پروتئین‌های پلاسما اتصال نمی‌یابد، متابولیزه نمی‌شود و توسط کلیه به صورت ترکیب فعال دفع می‌گردد. متعاقب مهار گلوکونئوژنز توسط متفورمین، این دارو متابولیسم لاکتیک اسید را در کبد مختل می‌سازد. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، بی‌گوانیدها تجمع می‌یابند و بنابراین خطر اسیدوز لاکتیک بالا می‌رود که به نظر می‌رسد یک مشکل وابسته به دوز باشد. در ایالات متحده آمریکا مصرف متفورمین در کسانی که سطح کراتینین آن‌ها از ۱/۴mg/dL (در زنان) و ۱/۵mg/dL را (در مردان) یا بالاتر است توصیه نمی‌شود. در انگلستان توصیه می‌شود که سطح کراتینین سوم ۱/۵mg/dL (فیلتراسیون گلومرولی [GFR] تخمین زده شده ۴۵mL/min/۱/۷۳cm² و بالاتر در نظر گرفته شود و در صورتی که سطح آن به ۱/۷mg/dL (GFR تخمین زده شده کمتر از ۳۰mL/min/۱/۷۳cm²) رسید مصرف دارو متوقف شود.

کاربرد بالینی

بی‌گوانیدها به عنوان درمان خط اول دیابت‌های نوع ۲ توصیه می‌شوند. از آنجایی که متفورمین داروی ذخیره‌کننده انسولین است، موجب افزایش وزن و هیپوگلیسمی نمی‌شود که این مزیتی نسبت به انسولین و سولفونیل اوره‌ها در درمان هیپرگلیسمی این قبیل افراد است. مطالعه UKPDS گزارش کرد که درمان با متفورمین خطر بیماری عروق بزرگ را همانند بیماری‌های عروق کوچک کاهش می‌دهد. این حالت برعکس سایر درمان‌هایی است که تنها مرگ و میر ناشی از عروق کوچک را تغییر می‌دهند. بی‌گوانیدها برای مصرف در ترکیب با محرک‌های ترشح انسولین یا تیازولیدین‌دیون‌ها در دیابتی‌های نوع ۲ که تک درمانی خوراکی در آنها ناکافی است نیز به کار می‌روند. متفورمین در پیشگیری از دیابت نوع ۲ مفید است؛ برنامه پیشگیری از دیابت نتیجه گرفته است که متفورمین در پیشگیری از شروع جدید دیابت نوع ۲ افراد مسن، افراد چاق مبتلا به اختلال در تحمل گلوکز و هیپرگلیسمی ناشتا ناشتا است. نکته جالب این است که مت‌فورمین دیابت را در افراد پیش‌دیابتی لاغر پیشگیری نمی‌کند.

اگرچه دوز حداکثر توصیه ۲/۵۵ گرم در روز است. اما فواید کمی در دوزها و بالاتر از ۲۰۰۰ میلی گرم در روز دیده می‌شود. درمان با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به همراه غذا آغاز شده و به طور کم کم به دوزهای منقسم افزایش می‌یابد. برنامه رایج بایستی ۵۰۰ میلی‌گرم یک یا ۲ بار در روز به ۱۰۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز افزایش یابد. دوز حداکثر ۸۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز می‌باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کند که مت‌فورمین می‌تواند خطر برخی سرطان‌ها را کاهش دهد. مکانیسم اثر دارو در این زمینه هنوز بطور کامل مشخص نیست تنها مشخص شده که احتمالاً مت‌فورمین سبب کاهش انسولین (که بصورت فاکتور رشد عمل می‌کند) می‌شود و همچنین اثرات سلولی موثر بر AMPK می‌شود سایر مطالعات پیشنهاد می‌کنند که این دارو خطر

1- Metformine 2- Phenformine

مرگ‌ومیر را در انسان و موش کاهش می‌دهد (فصل ۶۰ را ببینید).

سمیت

شایع‌ترین عوارض مت‌فورمین عوارض گوارشی می‌باشد (بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، ناراحتی‌های شکمی، اسهال) که در ۲۰٪ بیماران اتفاق می‌افتد. این اثرات وابسته به دوز هستند و در ابتدای درمان اتفاق می‌افتند و اغلب گذرا هستند. گرچه ممکن است متفورمین، در ۵-۳٪ بیماران به علت اسهال مداوم قطع شود.

به نظر می‌رسد مت‌فورمین با جذب کمپلکس ویتامین B_{12} و فاکتور داخلی معده وابسته به کلسیم در انتهای ایلئوم تداخل می‌کند و کمبود ویتامین B_{12} پس از مصرف چندین ساله مت‌فورمین مشاهده می‌شود. بررسی دوره‌ای ویتامین B_{12} بایستی به دقت انجام شود، به ویژه در افرادی که دچار نوروپاتی محیطی و آنمی ماکروسیتیک هستند. افزایش جذب کلسیم ممکن است کمبود ویتامین B_{12} ناشی از متفورمین را مهار کند.

اسیدوز لاکتیک گاهی اوقات در درمان با متفورمین رخ می‌دهد. این وضعیت به ویژه در شرایطی که بافت دچار هیپوکسی شده (که تولید لاکتیک اسید زیاد می‌شود) یا در مواردی که نارسایی کلیوی وجود دارد که کلیرانس مت‌فورمین کاهش می‌یابد، بیشتر بروز می‌کند در تمام مواردی که دچار نارسایی کبدی، کلیوی، قلبی، تنفس و مصرف الکلیسم هستند مصرف متفورمین ممنوع است. تجویز داروهای ماده حاجب ممکن است سبب نارسایی کلیوی در افراد دیابتی شده یا و نفروپاتی ایجاد کنند. بنابراین مصرف مت‌فورمین بایستی مصرف ماده حاجب قطع نموده و دو روز بعد از مصرف دارو در صورتی که مشخص شد عملکرد کلیوی کاهش نیافته مصرف آن از سرگرفته شود.

مصرف بی‌گوانیدها در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی، الکلیسم، بیماری کبدی یا شرایطی که بافت دچار آنوکسی می‌شود (مثل اختلال مزمن قلبی ریوی) ممنوع است، چون خطر اسیدوز لاکتیک ناشی از داروهای بی‌گوانیدی افزایش می‌یابد.

تیازولیدین‌دیون‌ها

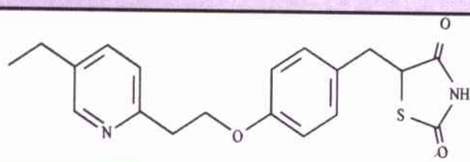
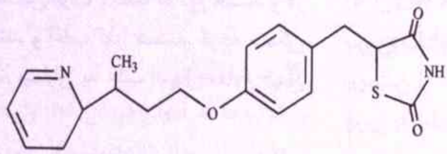
تیازولیدین دیون‌ها (Tzds)، باعث کاهش مقاومت به انسولین می‌شوند. Tzdها، لیگاندهای **گیرنده گامای فعال شده تکثیرکننده پراکسی‌زوم**[1] **(PPAR-γ)**، بخشی از خانواده بزرگ استروئیدی و تیروئیدی گیرنده‌های هسته‌ای هستند. این گیرنده‌های PPAR در عضله، چربی و کبد یافت می‌شوند. گیرنده‌های PPAR-γ پیچیده هستند و بروز ژن‌های دخیل در متابولیسم چربی و گلوکز، هدایت پیام انسولین و تمایز سلول‌های چربی و سایر بافت‌ها را تنظیم می‌کنند. اثرات مشاهده شده تیازولیدین‌دیون‌ها شامل افزایش بیان ترانسپورترهای گلوکز (GLUT-1,GLUT-4) کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد، کاهش برون‌ده گلوکز کبدی، افزایش آدیپونکتین و کاهش سطح رزیستین از آدیپوسیت‌ها و افزایش تمایز سلول‌های پیش‌ساز چربی به سلول‌های چربی (آدیپوسیت‌ها) می‌باشد. تیازولیدین دیون همچنین جهت کاهش سطح مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن تیپ I، ماتریکس متالوپروتئیناز -۹، پروتیون واکنش‌دهنده نوع C و اینترلوکین -۶ استفاده می‌شود. دو نوع تیازولیدین‌دیون در حال حاضر در دسترس است: پیوگلیتازون و روسیگلیتازون (جدول ۸-۴۱) زنجیره‌های جانبی متفاوت در این دو دارو اثرات درمانی، متابولیسم، پروفایل متابولیت و اثرات جانبی خاصی در این افراد ایجاد می‌کنند. یک ترکیب اولیه، تروگلیتازدن، از بازار جمع‌آوری شد زیرا باعث سمیت کبدی ناشی از یک زنجیره خاص در ساختار خود می‌شد.

پیوگلیتازون[2] فعالیت PPAR-α را علاوه بر فعالیت PPAR-γ دارد. این دارو در عرض ۲ ساعت بعد از خوردن جذب می‌شود؛ گرچه ممکن است غذا جذب آن را به تعویق بیندازد، فراهمی‌زیستی کلی آن تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. در مصرف همزمان با تجزیه‌کننده‌های اسیدها کاهش می‌یابد. پیوگلیتازون‌توسط CYP2C8 و CYP3A4 به متابولیت‌های فعال، متابولیزه می‌گردد. فراهمی زیستی داروهای متعدد دیگر نیز که با این آنزیم‌ها تجزیه می‌شوند، ممکن است بر اثر پیوگلیتازون درمانی تحت تأثیر قرار بگیرد، از این جمله می‌توان به قرص‌های خوراکی ضد بارداری حاوی استروژن اشاره کرد، بنابراین روش‌های اضافی ضد بارداری توصیه می‌گردد. پیوگلیتازون، ممکن است یک بار در روز مصرف شود که دوز شروع آن ۳۰-۱۵ میلی‌گرم و دوز ماکزیمم ۴۵ میلی‌گرم در روز است. پیوگلیتازون به عنوان تک درمانی و در ترکیب با متفورمین، سولفونیل اوره‌ها و انسولین برای درمان دیابت نوع ۲ تأیید شده است.

روسیگلیتازون، فوری جذب می‌شود و اتصال به پروتئین بالایی دارد. این دارو در کبد، بیشتر با CYP2C8 و به مقدار

1- Proxisome Proliferator-activated receptor-gamma
2- Pioglitazone

جدول ۸-۴۱ تیازولیدین دیون‌ها

Thiazolidinedione	Chemical Structure	Oral Dose
Pioglitazone (Actos)		15–45 mg once daily
Rosiglitazone (Avandia)		2–8 mg once daily

کمتری توسط CYP2C9 به متابولیت‌های با حداقل فعالیت تبدیل می‌شود. این دارو یک یا دو بار در روز با دوز کلی 8mg–۲ تجویز می‌شوند. روسیگلیتازون جهت مصرف در دیابت نوع ۲ به عنوان درمان مونوتراپی و یا در ترکیب با بیگوانیدها یا سولفونیل‌اوره ما یا ترکیب با بیگوانید، سولفونیل‌اوره و انسولین کاربرد دارد.

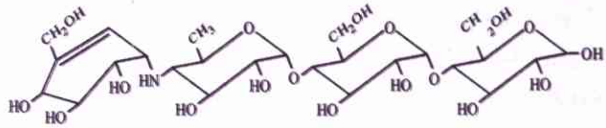
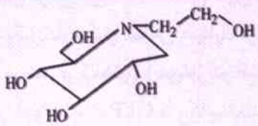
ترکیب تیازولیدین‌دیون‌ها با متفورمین مزیتی که دارد سبب بروز هیپوگلیسمی نمی‌شود.

این دارو همچنین اثرات دیگری علاوه‌بر کاهش قند خون دارد. پیوگلیتازون، تری‌گلیسرید کاهش داده و کلسترول HDL بدون تأثیرگذاری بر کلسترول تام و LDL افزایش می‌دهد، روسیگیلیتازون کلسترول تام، کلسترول HDL و کلسترول LDL را افزایش می‌دهد. اما اثر معنی‌داری بر تری‌گلیسرید ندارد. این دارو نشان داده شده که مشخصه بالینی بیوشیمیایی هیستولوژیک را در بیماری کبدچرب غیرالکلی بهبودی بخشد. این‌دارو به‌نظر می‌رسد که اثرات مثبتی بر عملکرد آندوتلیال دارد. پیوگلیتازون تولید سلول‌های آندوتلیایی را پس از پیوند اتسنت بهبود می‌بخشد. روزگیستازرن میکروآلبومینوری را کاهش می‌دهد.

نگرانی‌هایی از جهت بروز سمیت و عوارض جانبی ناشی از این داروها مصرف این دسته از داروها را محدود نموده است. یک متاآنالیز با ۴۲ کارآزمایی بالینی که در مورد روزیگلیتازون صورت پذیرفته پیشنهاد می‌کند این دارو خطرآفرین صدری یا انفارکتوس میوکارد را افزایش می‌دهد بنابراین مصرف آن در اروپا به حالت تعلیق درآمده و در آمریکا محدود شده است. یک مطالعه آینده‌نگر بسیار بزرگ (مطالعه (RECORD) نتایج مطالعه متاآنالیز را تائید نکرد و بنابراین محدودیت مصرف در مورد این دارو در آمریکا متوقف شده است اما مصرف آن در اروپا همچنان متوقف شده است.

احتباس مایعات در ۳ یا ۴ درصد بیماران که مونوتراپی با تیوریدازین می‌شوند رخ می‌دهند و همچنین با فرکانس بیشتر ۱۵-۱۰٪ در بیمارانی که انسولین درمانی می‌شوند رخ می‌دهد. نارسایی قلبی ممکن است بروز کند، لذا مصرف آن در بیمارانی که در وضعیت قلبی III ,IV (براساس طبقه بندی انجمن قلب نیویورک) قرار دارند منع مصرف دارد (فصل ۱۳ را ببینید) ادم ماکولار بسیار نادر بوده که با قطع مصرف بهبود می‌یابد. کاهش دانسیته استخوان و شکستگی استخوان‌های انتهایی دست و پا در زنان در مورد هر دو ترکیب گزارش شده است، که به علت کاهش تولید استوبلاست‌ها می‌باشد. سایر عوارض جانبی شامل کم‌خونی است که به واسطه افزایش حجم پلاسما و رقیق شدن خون و کاهش سلول‌های گلبول قرمز می‌باشد. در هنگام مصرف همزمان با سولفونیل اوره یا انسولین افزایش وزن هم رخ می‌دهد. بخشی از علت افزایش وزن به دلیل احتباس مایع است اما علت دیگر آن افزایش توده چربی است. در کارآزمایی پیش از بالینی با مصرف پیوگلیتازون تومور مثانه در رت‌ها گزارش شده است مطالعه آینده‌نگر در بیماران دریافت‌کننده پیوگلیتازون نشان می‌دهد که با افزایش دوز یا طول دوره مصرف خطر بروز سرطان مثانه افزایش می‌یابد. آنالیزهای ایمن در مورد مطالعه ارزیابی اثرات پیوگلیتازون بر اتفاقات ماکرووسکولار بیانگر بروز ۱۴ مورد از سرطان مثانه در گروه تحت درمان و ۵ مورد در گروه دارونما است که تفاوت معنی‌داری است. اگرچه در حال حاضر هیچگونه توصیه‌ای از این جهت در مورد این دارو صورت نپذیرفته است. اما به هر حال در مصرف طولانی مدت دارد بایستی این نکته را توجه داشت.

جدول ۹-۴۱ مهارکننده‌های α- گلوکوزیداز

Alpha-Glucosidase Inhibitor	Chemical Structure	Oral Dose
Acarbose (Precose)		25–100 mg before meals
Miglitol (Glyset)		25–100 mg before meals

تروگلیتازون اولین داروی این دسته به دلیل بروز عارضه کبدی مصرف نمی‌شود. اگرچه که روزیگیتازون و پیویگتازون سبب بروز عارضه کبدی نمی‌شوند اما مصرف این دارو در بیمارانی که بیماری کبدی دارند یا آلانین آمینوترانسفراز (ALT) آنها ۲/۵ برابر بیشتر از نرمال است ممنوع است تست عملکرد کبدی بایستی پیش از آغاز درمان با داروهای مذکور انجام شود.

داروهایی که بر جذب گلوکز تأثیر می‌گذارند

مهارکننده‌های رقابتی α- گلوکوزیداز روده‌ای آنزیم α- گلوکوزیداز روده‌ای را مهار نموده و هضم و جذب بعد از خوردن نشاسته و دی‌ساکاریدها را کاهش می‌دهند (جدول ۹-۴۱). **آکاربوز** و **میگلیتول** در ایالت متحده آمریکا در دسترس هستند، و **وگلیبوز** در کره، ژاپن و هند در دسترس هستند آکاربوز و میگلیتول مهارکننده‌های قدرتمند گلوکوآمیلاز، آلفا- آمیلاز، و سوکراز می‌باشد اما اثرات کمی بر ایزومالتاز دارند و بر ترهالاز و لاکتاز بی‌اثر می‌باشند. آکاربوز وزن مولکولی و شباهت ساختاری زیادی به تتراساکاریدها داشته و به مقادیر اندکی جذب می‌شود در حالی که میگلیتول شباهت زیادی به گلوکز داشته و جذب می‌شود.

درمان با آکاربوز با دوزهای ۵۰mg دوبار در روز با افزایش تدریجی ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز مصرف می‌شود. این دارو افزایش تند پس از مصرف غذا را تا ۳۰ تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد میگلیتول با دوز ۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز مصرف می‌شود. دوز معمول نگهدارنده آن ۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز است که برخی بیماران به ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز نیز ممکن است، نیاز داشته باشند. دارو متابولیزه شده و توسط کلیه پاکسازی می‌شود. این دارو را نبایستی در نارسایی کلیوی مصرف کرد.

اثرات جانبی غالب شامل نفخ، اسهال و دردهای شکمی ناشی از حضور کربوهیدرات هضم نشده و در کولون است که سپس به اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه تخمیر می‌شود و گاز تولید می‌کند. این اثرات جانبی با ادامه مصرف دارو کاهش می‌یابند، چون تماس طولانی مدت با کربوهیدرات موجب افزایش آلفاگلوکوزیداز در ژژنوم و ایلئوم شده و جذب گلوکز را در بخش دیستال روده کوچک افزایش می‌یابد و میزان کربوهیدرات کولون کم می‌شود. اگرچه با تک درمانی یا درمان ترکیبی با بی‌گوانیدها مشکلی پیش نمی‌آید، ولی مصرف همزمان با سولفونیل اوره‌ها ممکن است موجب هیپوگلیسمی شود. هیپوگلیسمی باید با گلوکز (دکستروز) درمان شود و از سوکروز که تجزیه آن مهار شده، استفاده نشود. آکاربوز موجب افزایش برگشت‌پذیر آنزیم‌های کبدی می‌شود و باید در صورت وجود بیماری کبدی با احتیاط مصرف شود. به ویژه در شرایطی که دوز بالاتر از ۳۰۰mg/d مصرف شود. این دارو به صورت ناپیوسته‌ای در ایالات متحده آمریکا مصرف می‌شود زیرا عوارض جانبی گوارشی و فواید کاهنده قند خون به میزان متوسط مصرف آن‌ها را تا حدودی محدود کرده است.

داروهایی که اثر اینکرتین را تقلید نموده یا اثر اینکرتین را طولانی می‌کنند

یک دوز خوراکی گلوکز در مقایسه با شرایطی که گلوکز به صورت وریدی تجویز شود به مقادیر زیاد سبب تولید پاسخ انسولین بیشتری می‌شود. این پدیده به دلیل آن است که گلوکز خوراکی سبب ترشح هورمون روده‌ای اینکرتین، پپتید شبه گلوکاگون نوع

۱ (GLR-1) و پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز می‌شود که ترشح انسولین ناشی از گلوکز را افزایش می‌دهند. در شرایطی که GLP-1 در بیماران با دیابت تیپ ۲ انفوزیون می‌شود. ترشح انسولین را تحریک نموده و گلوکز خون را پائین می‌آورد. اثرات GLP-1 بسیار وابسته به گلوکز است که در آن در شرایطی که سطح گلوکز بالاتر از سطح طبیعی باشد بسیار بیشتر از مواقعی که در سطوح طبیعی است، انسولین ترشح می‌کند به همین دلیل این GLP-1 چند اثر بیولوژیک دیگر دارد که شامل مهار ترشح گلوکاگون، تأثیر در تخلیه معده، و کاهش آپوپتوز در کشت سلول‌های پانکراس است. در حیوانات، GLP-1 با مکانیسم‌های سیستم عصبی مرکزی فرآیند خوردن را مهار می‌کنند بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ در درمان با GLP-1 کمتر گرسنه می‌شوند که مشخص نیست این اثر گوارشی به علت تأخیر در تخلیه معده است یا علت مرکزی (CNS) دارد.

GLP-1 به سرعت توسط دی پپتیدیل پپتیداز ۴- (DPP-4) و توسط آنزیم‌های نظیر اندوپپتیداز 24.11 متابولیزه شده و توسط کلیه دفع می‌شود. بنابراین پپتید طبیعی را نمی‌توان بصورت درمانی مصرف کرد. یک نگرش برای این مسئله تولید نوعی از GLR1 است که توسط دی پپتیدیل پپتیداز ۴- (DPD-4) متابولیزه شده و توسط کلیه پاکسازی نشود. چهار نوع آگونیست GLP- نظیر اگزناتید، لیراگلوتید، آلبیگلوتید و دولاگلوتید در کارآزمایی‌های بالینی کاربرد دارند. نگرش دیگر تولید مهارکننده‌های DPP-4 و افزایش اثر GIP-GLP-1 تولید شده درون‌زاد است. چهار مهارکننده DPP-4 شامل سیتاگلیپتین، ساکساگلیپتین، لیناگلیپتین و آلوگلیپتین در ایالات متحده آمریکا در دسترس است. یک مهارکننده دیگر به نام ویلداگلیپتین در اروپا در دسترس می‌باشد.

آگونیست‌های گیرنده پلی‌پپتید مشابه گلوکاگون (GLP-1)

اگزناتید[1] یک مشتق پپتیداگزندین ۴- در زهر سوسمار قوی هیکل است که ۵۳٪ هومولوژی با GLP-1 طبیعی داشته تنها و یک جایگزینی گلیسین به منظور پیشگیری از تخریب توسط DPP-4 در آن ایجاد شده است اگزناتید بصورت تزریقی، درمان همزمان و کمکی در بیماران دیابت نوع ۲ که با متفورمین یا متفورمین به اضافه سولفونیل اوره درمان می‌شوند، استفاده می‌شود.

اگزناتید به صورت دوزهای ثابت (۵mcg و ۱۰mcg) ساخته می‌شود. این دارو به صورت زیر جلدی در طی ۶۰ دقیقه قبل از صبحانه و شام مصرف می‌شود. این دارو ظرف ۲ ساعت به غلظت پلاسمایی حداکثر رسیده و طول اثر آن ۱۰ ساعت است. درمان با آن بصورت ۵mcg دوبار در روز برای ماه اول و در صورت تحمل کافی به میزان ۱۰mcg دوبار در روز مصرف می‌شود. اگزناتید LAR یک فرآورده طولانی اثر بوده که بصورت پودر (۲mg) و جهت مصرف بصورت هفته‌ای یک بار کاربرد دارد. این فرآورده بصورت محلول‌های آماده که قبل از تزریق آماده می‌شود، عرضه می‌شود. هنگامی که اگزناتید با سولفونیل اوره‌ها مصرف شود جهت پیشگیری از بروز هایپوگلیسمی می‌بایستی دوز داروهای خوراکی کاهنده قند خون را کاهش داد. مهمترین عارضه جانبی آن تهوع است که در ۴۴٪ بیماران مصرف‌کننده دیده می‌شود که بصورت وابسته به دوز بوده و در طی زمان کاهش می‌یابد درمان تک داروئی و ترکیبی با اگزناتید سبب کاهش HbA_{1c} به میزان ۱/۲-۰/۲٪ و کاهش وزن تا ۲ تا ۳ کیلوگرم در بیماران می‌شود. در کارآزمایی‌های مقایسه فرآورده‌های طولانی الاثر (LAR) نسبت به فرآورده‌های مورد مصرف ۲ بار در روز میزان HbA_{1c} را بیشتر کاهش می‌دهد. اگزناتید با فیلتراسیون گلومرولی دفع می‌شود. و دارو در افرادی که GFR کمتر از ۳۰mL/min نبایستی مصرف شود. تیتر آنتی‌بادی علیه اگزناتید در حدود ۶٪ بیماران بالا می‌رود و در نیمی از این بیماران یک کاهش در پاسخ گلیسمیک نسبت به این دارو دیده می‌شود.

لیراگلوتید[2] یک آنالوگ (GLP-1) اسید چرب اسیلاته است. نیمه عمر آن ۱۲ ساعت بوده که اجازه مصرف آن بصورت یک بار در روز را می‌دهد. این دارو در افراد مبتلا به دیابت ۲ که با رعایت رژیم و ورزش و مصرف داروهای متفورمین، سولفونیل اوره یا تیازولیدین دیون‌ها به اندازه کافی قند خون آن‌ها کاهش نیافته استفاده می‌شود. درمان با آن در دوزهای ۶mg٪ آغاز شده و پس از یک هفته به ۱/۲mg هر روزه مصرف می‌شود. در صورت نیاز دوز را می‌توان به ۱/۸mg روزانه افزایش داد. در کارآزمایی‌های بالینی لیراگلوتید سبب کاهش HbA_{1c} به مقادیر ۱/۵٪-۰/۸ می‌شود. کاهش وزن از مقادیر صفر تا ۳/۲ کیلوگرم نیز دیده می‌شود. عارضه جانبه اصلی آن تهوع (۲۸٪) و استفراغ (۱۰٪) می‌باشد.

آلبیگلوتید[3] یک دایمر GLP-1 است که به آلبومین متصل می‌شود. نیمه عمر آن ۵ روز است و مقادیر پایدار داروئی طی

1- Exnatide
2- liruglutide
3- sitagliptin

هفته‌های ۴ تا ۵ (با دوزهای یک بار در هفته) بدست می‌آید. دوز معمول آن ۳۰mg بصورت هفته‌ای و بصورت زیر جلدی است. دارو در قالب قلم‌های تزریقی که حاوی پودر دارو بوده و پیش از تجویز آماده می‌شوند، موجود است. کاهش وزن ناشی از آن نسبت به اگزناتید و لیراگلوتید بسیار کمتر است. عارضه جانبی اصلی آن تهوع و اریتم (قرمزی) ناحیه تزریق می‌باشد.

دولاگلوتید[1] حاوی پودر دارو بوده و پیش از تجویز آماده شده و موجود است. کاهش وزن ناشی از ان نسبت به اگزناتید و لیراگلوتید بسیار کمتر است. عارضه جانبی اصلی آن تهوع و اریتم (قرمزی) ناحیه تزریق می‌باشد.

دولاگلوتید حاوی دو مولکول آنالوگ GLP-1 است که بصورت کووالانی به بخش IgG4,Fc انسانی متصل می‌شوند. مولکول GLP-1 دارای یک جایگزین آمینواسیدی است که نسبت به اثرات DDP-4 مقاوم است نیمه عمر دولاگلوتید در حدود ۵ روز است. دوز معمول آن ۰/۷۵mg به صورت هفته‌ای و بصورت تزریق زیر جلدی است دوز حداکثر توصیه شده آن ۱/۵mg بصورت هفته است. اصلی‌ترین عارضه جانبی آن تهوع، اسهال و استفراغ است.

تمام آگونیست‌های گیرنده GLP-1 ممکن است خطر پانکراتیت را افزایش دهد. بیماران دریافت‌کننده این دارو در صورت تجربه‌کردن دردهای شکمی حاد با علت ناشناخته بایستی تحت مراقبت‌های پزشکی قرار گیرند. موارد نارسایی کلیوی و آسیب کلیوی حاد در بیمارانی‌که اگزناتید دریافت کرده‌اند، گزارش شده است، که برخی از این بیماران، مشکلات اولیه کلیوی یا نارسایی قلبی کلیوی داشته‌اند. برخی از آن‌ها دچار تهوع، استفراغ، اسهال شده و احتمالا کاهش مایعات ناشی از این داروها سبب نارسایی کلیوی آن‌ها می‌شوند. هم اگزناتید و لیراگلوتید تومور سلول‌های C- تیروئیدی (پارافولیکولار) را تحریک می‌کند. بیان سلول‌های C- سلول انسانی بیان خیلی کمی از GLP-1 را دارند و اثر آن در درمان مشخص نیست. به هر حال این دارو را نباید در بیمارانی که داروهای موثر بر تیروئید را مصرف می‌نمودند یا در افرادی که تاریخچه سرطان مدولای تیروئید را یا سندرم نئوپلازی آندوکرین تیپ ۲ داشتند، مصرف نمود.

مهارکننده‌های دی پپتیدیل پپتیداز -۴ (DPP-4)

سیتاگلیپتین بصورت خوراکی و به میزان ۱۰۰mg یک بار در روز مصرف شده که فراهی زیستی آن ۸۵٪ است حداکثر سطح غلظت پلاسمایی بین ۱ تا ۴ ساعت بوده و نیمه عمر آن تقریباً ۱۲ ساعت است. به‌طور اولیه در ادرار توسط ترشح توبولی دفع می‌شود. متابولیسم کبدی آن توسط CYP3A4 و به میزان اندک CYP2C8 رخ می‌دهد متابولیت آن فعالیت بارزی داشته در بیماران با عملکرد کلیوی ناقص دوز دارو بایستی کاهش یابد (در صورت GFR با ۳۰-۵۰mL/min به میزان ۵۰mg و در صورت GFR با مقادیر کمتر از ۳۰ mL/min به میزان ۲۵mg) سیتاگلیپتین به صورت مونوتراپی و درمان ترکیبی با متفورمین، سولفونیل اوره و تیازولیدین دیون‌ها مصرف می‌شود. درمان با سیتاگلیپتین سبب کاهش HbA_{1c} به میزان ۱۰-۰/۵٪ می‌شود.

رایج‌ترین عوارض جانبی آن شامل التهاب حلق و حنجره، عفونت‌های سیستم تنفسی فوقانی و سردرد می‌باشد. هیپوگلیسمی نیز می‌تواند در شرایط ترکیب دارد با انسولین یا داروهای ترشح‌کننده انسولین رخ دهد. مواردی از پانکراتیت حاد پس از ورود دارو به بازار گزارش شده است که ممکن است کشنده یا غیر کشنده باشد. و واکنش‌های آلرژیک و ازدیاد حساسیت نیز گزارش شده است. مصرف سیتاگلیپتین بایستی در صورت بروز پانکراتیت یا واکنش‌های آلرژیک و ازدیاد حساسیت قطع شود.

ساکساگلیپتین[2] به‌صورت خوراکی با دوز ۲/۵ تا ۵ میلی گرم روزانه مصرف می‌شود. دارو ظرف مدت ۲ ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی می‌رسد (۴ ساعت در مورد متابولیت فعال) این دارو به میزان اندکی به پروتئین‌ها متصل شده و تحت تأثیر متابولیسم‌های کبدی ناشی از CYP3A4/5 قرار می‌گیرد. متابولیت اصلی آن فعال بوده و دفع آن با مسیر کبدی و کلیوی رخ می‌دهد. نیمه عمر انتهایی پلاسمایی آن ۲/۵ ساعت برای ساکساگلیپین و ۳/۱ ساعت برای متابولیت فعال آن است. در افرادی که نارسایی کلیوی دارند و مهارکننده‌های CYP3A4/5 نظیر ضد ویروس‌ها، ضد قارچ‌ها، و عوامل ضد باکتریایی خاص مصرف می‌کنند دوزاژ دارو بایستی تعدیل شده و کاهش یابد. این دارو به صورت مونوتراپی و یا درمان ترکیبی با بیگوانیدها، سولفونیل اوره، تیازولیدین دیون‌ها به تأیید رسیده است. در طول کارآزمایی‌های بالینی درمان تکی/ یا ترکیبی با ساکساگلیپتین سبب کاهش HbA_{1c} به میزان ۰/۴-۰/۹٪ شده است.

عوارض جانبی آن شامل افزایش میزان عفونت (سیستم تنفسی فوقانی و مجرای ادراری)، سردرد، ازدیاد حساسیت (ادم صورت و آلرژی و کهیر) می‌باشد. دوز تجوز همزمان با انسولین یا داروهای ترشح‌کننده انسولین ممکن است جهت پیشگیری از بروز هیپوگلیسمی کاهش یابد.

1- sitagliptin　2- saxagliptin

لیناگلیپتین[1] HbA_{1c} را به میزان ۰/۴-۰/۶٪ در هنگام درمان ترکیبی با متفورمین، سولفونیل اوره یا پیوگلیتازون کاهش می‌دهد. دوز آن ۵ میلی گرم بصورت روزانه بوده و با توجه به آنکه ترشح اولیه آن از صفرا می‌باشد، لذا تعدیل دوز در افراد دچار نارسایی کلیه نیاز نیست.

عوارض جانبی شامل التهابی حلق و حنجره، واکنش‌های ازدیاد حساسیت (آنژیوادم، کهیر، اگزوفولیاتیو پوستی موضعی، ازدیاد حساسیت برونشی) می‌باشد. ریسک بروز پانکراتیت ممکن است افزایش یابد.

ویلداگلیپتین[2] (در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیست) میزان HbA_{1c} را تا ۰/۵-۱٪ و در هنگام ترکیب با داروهای مورد استفاده در دیابت نوع ۲ کاهش می‌دهد. دوز دارو ۵۰mg بصورت یک یا دوبار در روز مصرف می‌شود. واکنش‌های جانبی شامل عفونت‌های سیستم تنفسی فوقانی، التهاب حلق و حنجره، سرگیجه و سردرد می‌شود. به ندرت می‌تواند سبب هپاتیت شده و تست‌های عملکرد کبدی در سال اول درمان ۴ بار و به صورت دوره‌ای پس از آن صورت پذیرد.

در مطالعات حیوانی دوزهای زیاد مهارکننده‌های DPP-4 و آگونیست‌های GLP-1 سبب توسعه و تکثیر مجرای غدد و تولید سلول‌های پیش بدخیم اینترا اپی تلیال پانکراس شده و لذا خطر بروز آرنوکارسینوما را تقویت کند. شواهدی وجود دارد که این عوامل می‌تواند سبب بروز سرطان پانکراس در انسان شوند.

مهارکننده‌های ناقلین همزمان سدیم - گلوکز (SGLT2)[3]

گلوکز به راحتی از طریق فلیتراسیون گلومرولی، فیلتره شد و در توبول‌های پروگزیمال توسط ناقلین سدیم ـ گلوکز (SGLTs) باز جذب می‌شود. این ناقلین مسئول ۹۰٪ بازجذب گلوکز می‌باشند و مهار آن سبب گلیکوزاوری و کاهش سطح گلوکز در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ می‌شود. مهارکننده‌های SGLT2 نظیر کاناگلیفلوزین، داپاگلیفلوزین و امپاگلیفلوزین در بالین به تأئید رسیده‌اند.

کاناگلیفلوزین[4] سطح گلیکوزاوری را از سطح گلوکز پلاسما از حدود ۱۸۰mg/dL به ۷۰mg/dL تا ۹۰ کاهش داد. این دارو HbA_{1c} را بین ۰/۶-۱٪ به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروهای خوراکی یا انسولین کاهش می‌دهد. این دارو همچنین سبب کاهش متوسط در وزن (۲ تا ۵ کیلوگرم) می‌شود دوز معمول آن ۱۰۰ میلی‌گرم به صورت روزانه است. افزایش دوز آن ۳۰۰ میلی‌گرم به صورت روزانه در بیماران با عملکرد طبیعی کلیه می‌تواند HbA_{1c} را تا به میزان ۰/۵٪ نیز کاهش دهد.

داپاگلیفلوزین[5] میزان HbA_{1c} را تا ۰/۵-۰/۸٪ در حین مصرف به تنهایی یا ترکیب با سایر عوامل و انسولین کاهش می‌دهد همچنین سبب کاهش وزن متوسط به میزان ۲ تا ۴ کیلوگرم می‌شود. دوز معمول آن ۱۰ میلی‌گرم روزانه است اما دوز ۵ میلی‌گرم در نارسایی کبدی توصیه می‌شود.

داپاگلیفلوزین[6] میزان HbAlc را ۰/۵-۰/۷٪ در مصرف به صورت مونوتراپی یا ترکیبی یا انسولین و سایر داروهای خوراکی کاهش می‌دهد سبب کاهش وزن ۲ تا ۳ کیلوگرم می‌شود دوزاژ معمول آن ۱۰ میلی‌گرم در روز بوده اما دوز ۲۵ میلی‌گرم در روز آن مصرف می‌شود.

همانطور که انتظار می‌رود کارآیی مهارکننده‌های SGLT2 در بیماری مزمن کلیوی کاهش می‌یابد. کاناگلیفلوزین و داپاگلیفلوزین در بیماران مبتلا به GFR کمتر از ۴۵mL/min/۱/۷۳m² منع مصرف دارد. داپاگلیفلوزین در بیماران با GFR کمتر از ۶۰mg/min/۱/۷۳m² نبایستی مصرف شود. اصلی‌ترین عارضه جانبی افزایش عفونت ناحیه تناسلی و عفونت مجرای ادراری در ۸-۹٪ بیماران می‌باشد. دیورز اسموتیک می‌تواند سبب افزایش حجم بین عروقی و افت فشار خون شود. کاناگلیفلوزین و امپاگلیفلوزین سبب افزایش متوسط در میزان کلسترول LDL (۴ تا ۸٪) شود. در کارآزمایی‌های بالینی بیمارانی که داپاگلیفلوزین دریافت می‌کنند خطر بیشتری از بروز سرطان پستان را (۹ مورد در مقابل گروه کنترل) و سرطان مثانه (۹ مورد در مقایسه با گروه کنترل) نشان می‌دهد. این میزان سرطان میزان مورد انتظار از بروز سرطان را در جمعیت‌های دیابتی مرجع افزایش داده شده است.

سایر داروهای کاهنده قند خون

پراملیتینید[7] یک آنالوگ پلی‌پتید آمیلوئید پانکراس (IAPP و آمیلین) است IAPP یک پپتید ۳۷ آمینواسیدی است که در گرانول‌های ترشحی انسولین حضور داشته و با انسولین ترشح می‌شود. این پلی‌پتید ۴۶٪ با پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین هومولوژی دارد (CGRP: فصل ۱۷ را ببینید) و از لحاظ فیزیولوژیکی به عنوان فیزیک منفی بر ترشح انسولین عمل

1- linagliptin
2- vildagliptin
3- sodium-Glucose co-Transporter 2 (SGLT2)
4- canagliflozin
5- Dapagliflozin
6- Epagliflozin
7- pramlitinide

می‌کند در دوزهای فارماکولوژیک IAPP ترشح گلوکاگون را کاهش داده، با مکانیسم وابسته به واگ تخلیه معده را کاهش داده و به صورت مرکزی اشتها را کاهش می‌دهد. پراملیتینید یک آنالوگ IAPP با جایگزینی پرولین در موقعیت ۲۵، ۲۸ و ۲۹ است. این تغییرات سبب حلالیت پراملیتینید و مهار تجمع خودبه خودی آن شده و جهت کاربرد فارماکولوژیک مناسب می‌سازد. پراملیتینید در بیماران دیابتی تیپ II, I و همچنین بیمارانی که قند خون پس از مصرف غذا در آنها افزایش می‌یابد تأیید رسیده است. این دارو پس از مصرف تجویز زیر جلدی به راحتی جذب می‌شود. مقادیر حداکثر آن ظرف ۲۰ دقیقه به دست می‌آید و طول دوره اثر آن بیش از ۱۵۰ دقیقه نیست این دارو توسط کلیه متابولیزه و دفع می‌شود. اما حتی با وجود کلیرانس کراتینین پائین تغییرات معنی‌داری در فراهمی‌زیستی ایجاد نمی‌کند. دوز این دارو در بیماران دیالیزی افزایش نمی‌یابد.

پراملیتینید پیش از غذا مصرف می‌شود. محدود دوزاژ آن از ۱۵ تا ۶۰ میکروگرم بصورت زیرجلدی در بیماران دیابتی تیپ I و ۵۰ تا ۱۲۰ میکروگرم در بیماران تیپ ۲ است درمان با این عوامل بایستی با حداقل دوز شروع شده و پس افزایش یابد. به دلیل خطر بروز هیپوگلیسمی مصرف انسولین سریع یا کوتاه‌اثر بایستی تا ۵۰٪ یا بیشتر کاهش یابد پراملیتینید بایستی توسط فرد و در قالب سرنگ‌های مجزا تزریق شود. اصلی‌ترین عارضه پراملیتینید شامل تهوع، استفراغ، انورکسی است. اگرچه که داروها تخلیه معده را کاهش می‌دهد بهبود از هایپوگلیسمی به دلیل تأخیر در جذب کربوهیدرات‌ها با تأخیر مواجه می‌شود.

بیماران مبتلا دیابت به تیپ I که با هایپرگلیسمی پس از غذا مشکل دارند می‌توانند پراملیتینید را جهت کنترل افزایش گلوکز در غذاهای با کربوهیدرات بالا استفاده کنند. اما این دارو در بیماران دیابتی نوع II که می‌توانند از آگونیست‌های گیرنده GLP-1 استفاده کنند، کاربرد ندارد.

کلسولام هیدروکلراید: یک متصل‌شونده اسیدهای صفراوی و داروی کاهنده کلسترول است که به عنوان یک داروی ضد قند خون بالا در بیماران با دیابت تیپ ۲ که سایر داروها را مصرف کرده‌اند و یا نتیجه کاملی از رژیم و ورزش دریافت نکرده‌اند، استفاده می‌شود. مکانیسم دقیق این دارو مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد در چرخه کبدی ـ روده‌ای کاهش فعالیت گیرنده فارنسوئید X(FXR) دخیل باشد. FXR یک گیرنده هسته‌ای با چندین اثر بر کلسترول، گلوکز و اسیدهای صفراوی است. اسیدهای صفراوی لیگاند طبیعی FXR هستند. علاوه بر آن این دارو ممکن است جذب گلوکز را مختل کند. در کارآزمایی‌های بالینی این داروها HbA_{1c} را کاهش می‌دهد. به میزان ۰/۵٪-۰/۳ اثرات جانبی شامل مشکلات گوارشی (یبوست، سوءهاضمه، نفخ) می‌باشد. این دارو همچنین هایپرتری‌گلیسریدمی موجود در افراد دیابت تیپ II را تشدید می‌کند.

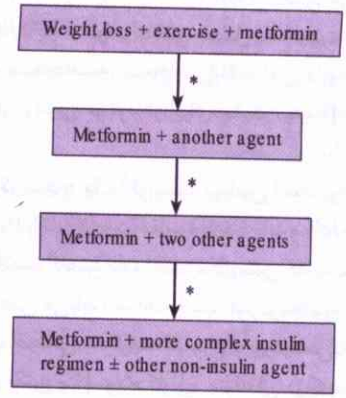
بروموکریپتین: یک آگونیست دوپامین است در کارآزمایی بالینی HbA_{1c} را تا ۲٪-۰ در مقایسه با خط پایه و ۰/۵٪-۰/۴ در مقایسه با پلاسبو کاهش داده است. مکانیسمی که به واسطه آن قند خون کاهش می‌یابد ناشناخته است عوارض جانبی اصلی آن شامل تهوع، خستگی، سرگیجه، استفراغ و سردرد می‌باشد.

بروموکریپتین و کلسولام کارآیی متوسطی در کاهش سطح گلوکز داشته و مصرف آنها در این مورد قابل بحث است.

درمان ترکیبی در دیابت نوع II

شکست در نگهداری و پاسخ کافی به درمان در طی زمان طولانی که به‌علت کاهش در توده سلول‌های بتا، کاهش فعالیت فیزیکی، کاهش در توده خام بدنی یا افزایش در رسوب چربی خارجی که سبب بروز مشکل در درمان دیافت نوع II می‌شود. چندین دارو بایستی جهت کنترل قندخون استفاده می‌شود (شکل ۶-۴۱). اگرچه ممکن است منع مصرف داشته باشد اما درمان همیشه با متفورمین آغاز می‌شود. درصورت شکست بالینی متفورمین با مونوتراپی داروی دوم بایستی اضافه شود که شامل سولفونیل اوره‌ها، رپاگلینید یا ناتگلینید، پیوگلیتازون، آگونیست گیرنده GLP-1، مهارکننده DPP-4، مهارکننده SGLT2 و انسولین می‌باشد. در انتخاب داروی دوم کارآیی آن خطر هایپوگلیسمیک تأثیر بر وزن، اثرات جنبی و هزینه بایستی لحاظ شود. در بیمارانی‌که هایپرگلیسمی را پس از غذاهای حاوی کربوهیدرات بالا (نظیر شام) تجربه می‌کنند بایستی یک داروی تحریک‌کننده ترشح انسولین کوتاه‌اثر پیش‌از مصرف‌غذا و به منظور کنترل سطح گلوکز استفاده کنند. افرادی که مقاومت به انسولین شدیدی دارند ممکن استِ کاندید مصرف پیوگلیتازون باشند.

در بیمارانی که نگران افزایش وزن هستند ممکن است درمان با آگونیست‌های گیرنده GLP-1 به شکست بیانجامد که بایستی درمان با انسولین را آغاز کرد. چندین رژیم حاوی انسولین می‌تواند مؤثر باشد. افزودن انسولین متوسط تا طولانی‌الاثر در شب هنگام به رژیم خوراکی قند خون ممکن است منجر به بهبود گلوکز ناشتا شود، و توان لازم برای کنترل کافی قند خون در طول روز را فراهم کند. درصورتی‌که سطح گلوکز درطول روز مسئله‌ساز



*Step taken if needed to reach individualized HbA_{1c} target after ~ 3 months.

شکل ۶-۴۱. الگوریتم پیشنهادی برای درمان دیابت نوع ۲، هفت رده اصلی که شامل متفورمین، سولفونیل اوره‌ها (شامل ناتگلینید، رپاگلینید)، پیوگلیتازون، مهارکننده گیرنده GLP-1، مهارکننده DPP-A، مهارکننده SGLT2 و انسولین می‌باشد (مهارکننده‌های α- گلوکوزیداز، کلسولام، پراملیتینید و بروموکریپتین در این دسته قرار نمی‌گیرد، زیرا کارآیی آنها محدود بوده و واکنش‌های جانبی آن زیاداست.

شود مصرف انسولین پیش از صبحانه می‌تواند مؤثر باشد. در صورتی‌که چنین رژیمی کافی نبود یک تزریق انسولین طولانی‌اثر در ترکیب با آنالوگ‌های سریع‌الاثر پیش از مصرف غذا می‌تواند مؤثر باشد. متفورمین می‌تواند در ترکیب با انسولین بسیار مؤثر باشد. و بایستی مصرف آن ادامه یابد. پیوگلیتازون را می‌توان با انسولین مؤثر باشد اما این‌ترکیب به‌شدت باعث ازدیاد وزن و ادم محیطی می‌شود. ادامه درمان با سولفونیل‌اوره‌ها، آگونیست‌های گیرنده GLP-1، مهارکننده‌های DPP-4 و مهارکننده‌های SGLT2 می‌توانند در بیماران مذکور مؤثر باشند. هزینه و خطر عوارض جانبی در مصرف این داروها بایستی در نظر گرفته شود.

■ گلوکاگون

شیمی و متابولیسم

گلوکاگون در سلول‌های آلفا در جزایر لانگرهانس پانکراسی ساخته می‌شود (جدول ۱-۴۱). گلوکاگون پپتیدی شناخته شده در تمام پستانداران، دارای یک زنجیره ساده ۲۹ اسید آمینه‌ای با وزن مولکولی ۳۴۸۵ است. شکستن انتخابی پروتئولیتیک، یک مولکول بزرگ پیش‌ساز با وزن مولکولی تقریبی ۱۸/۰۰۰ را به گلوکاگون تبدیل می‌سازد. یکی از واسطه‌های پیش‌سازی شامل پپتید ۶۹ اسید آمینه‌ای است که **گلی‌سنتین**[1] نامیده می‌شود و حاوی توالی گلوکاگون و دو پپتید در طرفین آن است.

گلوکاگون به‌طور وسیع در کبد و کلیه تجزیه می‌شود همان گونه که در پلاسما و محل گیرنده‌های بافتی‌اش صورت می‌گیرد. به علت غیر فعال‌سازی سریع آن در پلاسما، سرد کردن لوله‌های جمع‌آوری و افزودن آنزیم‌های مهارکننده پروتئولیتیک هنگام جمع‌آوری نمونه‌های خون برای ارزیابی ایمونولوژیکی گلوکاگون در گردش خون لازم است. نیمه عمر پلاسمایی آن حدود ۳ تا ۶ دقیقه، شبیه انسولین، است.

اثرات فارماکولوژیک گلوکاگون

A. اثرات متابولیک

۶ اسید آمینه نخست در انتهای آمینی مولکول گلوکاگون به گیرنده‌های ویژه پروتئین G_s جفت شده روی سلول‌های کبدی متصل می‌شوند. این امر منجر به افزایش cAMP می‌شود که کاتابولیسم گلوکاگون ذخیره شده را تسهیل می‌کند و گلوکونئوژنز و کتوژنز را افزایش می‌دهد. پیامد فارماکولوژیکی فوری انفوزیون گلوکاگون، افزایش گلوکز خون به خرج گلیکوژن ذخیره شده در کبد می‌باشد. این ماده اثری بر گلیکوژن عضله اسکلتی ندارد که شاید به علت کمبود گیرنده‌های گلوکاگون روی عضله اسکلتی باشد. مقادیر فارماکولوژیک گلوکاگون سبب آزادسازی انسولین از سلول‌های بتا طبیعی در پانکراس، کاتکول آمین‌ها از فئوکروموسیتوما و کلسی‌تونین از سلول‌های کارسینومای مدولاری می‌گردد.

B. اثرات قلبی

گلوکاگون اثر اینوتروپیک و کرونوتروپیک قوی روی قلب دارد که با واسطه مکانیسم cAMP توضیح داده شده در بالا این کار را انجام می‌دهد. در نتیجه این ماده سبب تولید اثری شبیه آگونیست‌های گیرنده β آدرنرژیک می‌گردد بدون این که روی گیرنده β تأثیری داشته باشد.

C. اثرات روی عضله صاف

دوزهای بالای گلوکاگون سبب شل‌شدن عضلات روده می‌گردد. در مقابل اثرات پپتیدی که در بالا اشاره شد، این عمل ممکن است به علت مکانیسم‌هایی به جز فعالیت آدنیلیل سیکلاز باشد.

1- Glicentin

کاربردهای بالینی

A. هیپوگلیسمی شدید

گلوکاگون بیشتر در درمان فوری واکنش‌های شدید هیپوگلیسمیک در بیماران دیابتی نوع ۱ هنگامی که بیهوش هستند و امکان تغذیه خوراکی تزریق گلوکز وریدی نیز میسر نباشد، کاربرد دارد. گلوکاگون نوترکیب به تازگی در ویال‌های ۱mg برای مصارف تزریقی در دسترس قرار گرفته است (Glucagon emergency kit). اسپری بینی نیز برای این منظور ساخته شده است اما هنوز مورد تأیید FDA قرار نگرفته است.

B. تشخیص بیماری‌های اندوکرین

در چندین آزمون بالینی، گلوکاگون، برای تشخیص اختلالات اندوکرینی به کار می‌رود. در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۱، آزمون تحقیقاتی کلاسیک ذخیره ترشحی سلول β پانکراس، با تزریق ۱ میلی‌گرم گلوکاگون در ورید انجام می‌گیرد. چون بیماران درمان شده با آنتی‌بادی‌های ضد انسولینی با ارزیابی رادیوایمونولوژیکی انسولین، تداخل دارند، از اندازه‌گیری پپتید ـ C برای تعیین ترشح سلول‌های بتا استفاده می‌شود.

C. مصرف بیش از حد مهارکننده‌های بتا آدرنوسپتور

گلوکاگون، به ندرت برای خنثی‌کردن اثرات قلبی ناشی از افزایش بیش از حد دوز عوامل مسدودکننده‌های β، به کار می‌رود، چون در افزایش تولید cAMP در قلب تواناست، اگرچه از نظر بالینی در درمان نارسایی قلبی مفید نیست.

D. رادیولوژی از شکم

گلوکاگون به علت توانایی در شل‌کردن عضلات روده به‌طور وسیع در رادیولوژی برای کمک به مشاهده روده‌ها با پرتو X به‌کار می‌رود.

عوارض جانبی

تهوع گذرا بوده و به‌ندرت استفراغ می‌تواند نتیجه تجویز گلوکاگون باشد. این عوارض، همواره خفیف هستند و گلوکاگون نسبتاً بدون عوارض جانبی شدید تلقی می‌شود. این دارو نبایستی در بیماران مبتلا به فئوکروموسیتوما مصرف شود.

پاسخ مطالعه مورد

این بیمار فاکتورهای خطر بسیار زیادی در ابتلا به دیابت نوع ۲ دارد. اگرچه وی سابقه هیپرگلیسمی ناشتایی، عدم تحمل به گلوکز و یا دیابت بارداری ندارد، اما سایر فاکتورهای خطر را دارا است. ارزیابی‌های بیشتری که بایستی صورت پذیرد شامل غلظت HbA_{1c}، تست شبکیه متسع شده، آزمون‌های پایه آزمایشگاهی و آزمایش ادرار برای نسبت میکروآلبومین / به کراتینین، سطح کراتینین پلاسما و ارزیابی‌های نورولوژیک است. بیمار بایستی از نظر اندازه‌گیری و پایش گلوکز قند خون خود مورد آموزش قرار گیرد. برای دستورات و مصرف رژیم غذایی به پزشک ارجاع داده شده و آموزش‌های کنترل دیابت نیز به وی داده شود. با فرض اینکه وی نارسای کبدی یا کلیوی ندارد. برهمکنش (رژیم و ورزش) و متفورمین بهترین درمان خواهد بود. در صورتی‌که با مصرف متفورمین دستیابی به کنترل قند خون با شکست مواجه شود از داروهای بیشتری نظیر محرک‌های ترشح انسولین (برای مثال سولفونیل اوره، مگلیتیناید یا ناتیگلیناید)، انسولین و یا سایر داروهای ضد دیابت بایستی بهره برد.

PREPARATIONS AVAILABLE*

Generic name	available as
SULFONYLUREAS	
Acetohexamide‡	Generic, Dymelor
Chlorpropamide	Generic, Diabinese
Gliclazide‡	Generic, Diamicron
Glimepiride	Generic, Amaryl
Glipizide	Generic, Glucotrol, Glucotrol XL
Glyburide	Generic, Diaβeta, Micronase, Glynase PresTab
Tolazamide	Generic, Tolinase
Tolbutamide	Generic, Orinase
MEGLITINIDES	
Repaglinide	Generic, Prandin
Mitiglinide‡	
d-PHENYLALANINE DERIVATIVE	
Nateglinide	Generic, Starlix
BIGUANIDE	
Metformin	Generic, Glucophage, Glucophage XR
METFORMIN COMBINATIONS**	
Glipizide plus metformin	Generic, Metaglip
Glyburide plus metformin	Generic, Glucovance
Pioglitazone plus metformin	ACTOplus Met
Repaglinide plus metformin	Prandi-Met
Rosiglitazone plus metformin	Avandamet
Saxagliptin plus metformin	Kombiglyze
Sitagliptin plus metformin	Janumet
Linagliptin plus metformin	Jentadueto
Alogliptin plus metformin	Kazano
THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVES	
Pioglitazone	Generic, Actos
Rosiglitazone	Avandia

Generic name	available as
THIAZOLIDINEDIONE COMBINATION	
Pioglitazone plus glimepiride	Duetact
Alogliptin plus pioglitazone	Oseni
Rosiglitazone plus glimepiride	Avandaryl
ALPHA-GLUCOSIDASE INHIBITORS	
Acarbose	Generic, Precose
Miglitol	Glyset
Voglibose‡	
GLUCAGON-LIKE POLYPEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS	
Exenatide	Byetta
Liraglutide	Victoza
Albiglutide	Tanzeum, Eperzan
Dulaglutide	Trulicity
DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS	
Linagliptin	Tradjenta
Saxagliptin	Onglyza
Sitagliptin	Januvia
Alogliptin	Nesina
Vildagliptin‡	
SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS	
Canagliflozin	Invokana
Dapagliflozin	Farxiga
Empagliflozin	Jardiance
ISLET AMYLOID POLYPEPTIDE ANALOG	
Pramlintide	Symlin
BILE ACID SEQUESTRANT	
Colesevelam hydrochloride	Welchol
DOPAMINE RECEPTOR AGONIST	
Bromocriptine	Generic, Parlodel, Cycloset
GLUCAGON	
Glucagon	Generic

*See Table 41–4 for insulin preparations.

**Other combinations are available.

‡Not available in the USA.

خلاصه: داروهای مورد استفاده در دیابت

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات
انسولین‌ها				
• سریع‌الاثر: لیسپرو، آسپارت، گلولیزین استنشاقی رگولار • کوتاه‌اثر: رگولار • اثر بینابینی: NPH • طویل‌الاثر: دتمیر، گلارژین	گیرنده انسولین را فعال می‌کنند	کاهش گلوکز در گردش	دیابت نوع ۱ و ۲	تزریقی: زیرجلدی یا داخل وریدی • طول اثر: متغیر (متن را ببینید) • سمیت: هیپوگلیسمی، افزایش وزن، لیپودیستروفی (نادر)
سولفونیل اوره‌ها				
• گلی‌پیزاید • گلی‌بوراید • گلیمپیراید • گلیمپیراید (در آمریکا موجود نیست)	تحریک‌کننده ترشح انسولین: کانال‌های پتاسیم در سلول‌های بتا را می‌بندند • آزادسازی انسولین را افزایش می‌دهند.	در بیمارانی که سلول‌های بتا عملکرد دارند، گلوکز در گردش را کاهش می‌دهند.	دیابت نوع ۲	فعال به صورت خوراکی • طول اثر ۱۰ تا ۲۴ ساعت • سمیت: هیپوگلیسمی، افزایش وزن
• تولازامید، تولبوتامید، کلرپروپامید: استوهگزامید، سولفونیل اوره‌های قدیمی‌تر با قدرت کمتر، سمیت بیشتر؛ به‌ندرت استفاده می‌شوند.				
مگلی تینیدها				
• رپاگلینید، ناتگلینید • میتیگلینید	تحریک‌کننده ترشح انسولین: اثر مشابه سولفونیل اوره‌ها با برخی همپوشانی‌ها در جایگاه‌های اتصال	در بیمارانی که سلول‌های بتا عملکرد دارند، گلوکز در گردش را کاهش می‌دهند.	دیابت نوع ۲	خوراکی • شروع اثر بسیار سریعی دارد • طول اثر: ۸–۵ ساعت، ناتگلینید کمتر از ۴ ساعت • سمیت: هیپوگلیسمی
بیگوانیدها				
• متفورمین	فعال‌کننده AMP کیناز • کاهش گلوکونئوژنز کبدی و کلیوی	کاهش تولید گلوکز درونزاد	دیابت نوع ۲	خوراکی • حداکثر غلظت پلاسمایی در ۳–۲ ساعت • سمیت: علایم گوارشی، اسیدوز لاکتیک (نادر) • در صورتی که عملکرد کلیوی/ کبدی مختل باشد، قابل استفاده نیست • نارسایی احتقانی قلب (CHF)، شرایط هیپوکسیک/ اسیدوتیک، الکلیسم
مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز				
• آکاربوز، میگلیتول • وگلیبوز	مهار آلفاگلوکوزیدازهای روده	کاهش تبدیل نشاسته و دی‌ساکاریدها به منوساکاریدها • کاهش هیپرگلیسمی بعد از غذا	دیابت نوع ۲	خوراکی • شروع اثر سریع • سمیت: علایم گوارش • در صورت اختلال عملکرد کلیوی/ کبدی یا اختلالات گوارشی قابل استفاده نیستند.

خلاصه: داروهای مورد استفاده در دیابت (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات
تیازولیدین‌دیون‌ها				
• پیوگلیتازون، روسیگلیتازون	با اتصال به $PPAR\text{-}\gamma$، $PPAR\text{-}\alpha$ بیان ژن را تنظیم می‌کند	مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد	دیابت نوع ۲	خوراکی • طویل‌الاثر (بیش از ۲۴ ساعت) • سمیت: احتباس مایع، ادم، آنمی، افزایش وزن، ادم ماکولا، شکستگی استخوان در زنان • در CHF و بیماری کبدی قابل استفاده نیست.
آگونیست‌های گیرنده پلی‌پپتین به گلوکاگون (GLP-1)				
• اگزناتاید، لیراگلوتید، آلبیگلوتید، دولاگلوتید	آنالوگ GLP-1: به گیرنده‌های GLP-1 متصل می‌شود.	کاهش گردش گلوکز پس از غذا: افزایش آزادسازی انسولین با واسطهٔ گلوکز، کاهش سطوح گلوکاگون، کاهش سرعت تخلیه معده، کاهش اشتها	دیابت نوع ۲	تزریقی (زیرجلدی) • سمیت: تهوع، سردرد، استفراغ، بی‌اشتهایی، کاهش خفیف وزن، پانکراتیت، تومور سلول‌های C در جوندگان
مهارکننده‌های پپتیدیل پپتیداز (DPP-4)				
• سیتاگلیپتین، ساکساگلیپتین، لیناگلیپتین، آکوگلیپتین، ویلداگلیپتین	مسدودکردن تخریب GLP-1. افزایش سطوح GLP-1 در گردش	کاهش گردش گلوکز پس از غذا: افزایش آزادسازی انسولین با واسطهٔ گلوکز، کاهش سطوح گلوکاگون، کاهش سرعت تخلیه معده، کاهش اشتها	دیابت نوع ۲	خوراکی • نیمه عمر تقریباً ۱۲ ساعت طول اثر ۲۴ ساعت • سمیت: رینیت، عفونت‌های تنفسی فوقانی، سردرد، پانکراتیت، واکنش‌های آلرژیک نادر
مهارکننده کوترانسپورتر سدیم ـ گلوکز (SGLT2)				
• کاناگلیفوزین • داپاگلیفوزین • امپاگلیفوزین	مهارباز‌جذب گلوکز کلیوی	افزایش گلوکزاوری کاهش سطح پلاسمایی گلوکز	دیابت نوع ۲	خوراکی نیمه عمر ۱۰ تا ۱۴ ساعت سمیت: عفونت مجرای ادراری و عفونت عمومی، پلی‌اوری، خارش، تشنگی، دیورز اسموتیک، یبوست.
آنالوگ‌های آمیلوئیدی پلی‌پپتیدی پانکراسی				
• پراملینتاید	آنالوگ آمیلین: به گیرنده آمیلین متصل می‌شود	کاهش گردش گلوکز پس از غذا: کاهش سطوح گلوکاگون، کاهش سرعت تخلیه معده، کاهش اشتها	دیابت نوع ۱ و ۲	تزریقی (زیرجلدی) • شروع اثر سریع • نیمه عمر: ۴۸ دقیقه • سمیت: تهوع، بی‌اشتهایی، هیپوگلیسمی، سردرد.
تجزیه‌کننده‌های اسیدهای صفراوی				
• کلسولام هیدروکلراید	به اسیدهای صفراوی متصل می‌شود. سبب کاهش گلوکزاز مکانیسم ناشناخته می‌شود	کاهش سطح گلوکز	دیابت نوع ۲	خوراکی • طول دوره اثر ۲۴ ساعت • سمیت: یبوست، سوء هاضمه، آروغ زدن.
آگونیست‌های دوپامین				
• بروموکریپتین	آگونیست گیرنده D_2 سبب کاهش گلوکز از طریق مکانیسم ناشناخته می‌شود	کاهش سطح گلوکز	دیابت نوع ۲	خوراکی • طول دوره اثر ۲۴ ساعت • سمیت: یبوست، سوءهاضمه و گرگرفتگی می‌باشد.

۱. در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیست.

فصل

۴۲ عوامل مؤثر در هومئوستاز مواد معدنی استخوان

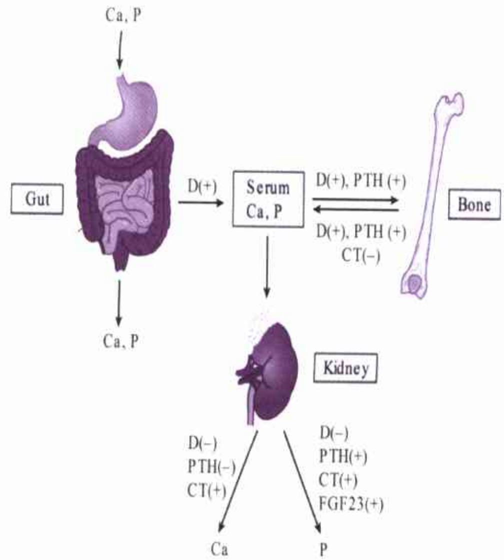
مطالعه مورد

مردی ۶۵ ساله برای ارزیابی و کنترل اوستئوپروز احتمالی، از سوی پزشک مراقبت‌های اولیه، به شما ارجاع شده است. او برای بررسی کمردرد به پزشک خود مراجعه کرده است. رادیوگرافی‌های ستون فقرات نشانگر برخی تغییرات دژنراتیو در فقرات کمری به علاوه چند تغییر گوه‌ای شکل در فقرات سینه‌ای است. بیمار یک مصرف‌کننده طولانی‌مدت دخانیات بوده (تا ۲ بسته در روز)، بیشتر در تعطیلات آخر هفته، ۴-۲ لیوان شراب با شام مصرف می‌کند. وی برونشیت مزمن دارد، (احتمالاً ناشی از سیگار) و بارها با پردنیزون خوراکی به دلیل تشدید برونشیت درمان شده است. معاینهٔ وی، کیفوز و کمی حساسیت به دق فقرات سینه‌ای را نشان می‌دهد. سنجش DEXA (اندازه‌گیری جذب پرتو ایکس با انرژی دوگانه) برای فقرات کمری در محدودهٔ طبیعی بوده ولی رادیولوژیست یادآوری می‌کند که تفسیر نتایج به دست آمده ممکن است به دلیل تغییرات دژنراتیو، گمراه‌کننده باشد. بررسی هیپ نشان می‌دهد که نمره T (عدد انحراف معیار دانسیتهٔ استخوانی اندازه‌گیری شده بیماران نسبت به دانسیتهٔ استخوانی بزرگسالان جوان طبیعی متفاوت است.) در گردن استخوان فمور معادل ۲/۲- است. چه پیگیری بیشتری باید انجام شود و چه درمانی باید آغاز گردد؟

■ فارماکولوژی پایه

کلسیم و فسفات، عناصر معدنی اصلی تشکیل دهندهٔ استخوان هستند و دو ماده معدنی بسیار مهم برای عملکرد کلی سلول نیز قلمداد می‌شوند. بدین ترتیب بدن دارای یک سری مکانیسم‌های پیچیده است که از راه آنها هموستاز کلسیم و فسفات به دقت حفظ می‌شود (شکل ۱-۴۲). تقریباً ۹۸٪ از ۲-۱ کیلوگرم کلسیم و ۸۵٪ از یک کیلوگرم فسفر بدن انسان بالغ در استخوان یافت می‌شود که مخزن اصلی این مواد معدنی است. این عملکردها پویا هستند و بازآرایی مداوم استخوان و تبادل همیشگی مواد بین استخوان و مایع خارج سلولی وجود دارد. استخوان ساختار اصلی حمایت‌کننده بدن بوده و فضایی برای خونسازی پدید می‌آورد. این رابطه به‌عنوان یک عنصری از اثرات فرآیند استخوانی بسیار تصادفی بوده اما تنها عناصر استخوانی بر فرآیند استخوانی تأثیر می‌گذارند. اختلالات در هموستاز معدنی استخوانی نه تنها سبب انواع وسیعی از اختلالات در عملکرد سلولی می‌گردد (نظیر تتانی، اغما، ضعف عضلانی) بلکه سبب اختلالاتی در ساختار حمایت‌کننده بدن نیز (نظیر پوکی استخوان به همراه شکستگی‌ها) و فقدان ظرفیت خونسازی (نظیر پوکی استخوان نوزادی) می‌شود.

کلسیم و فسفات از راه روده وارد بدن می‌شوند. رژیم غذایی امریکا، به طور متوسط حاوی ۱۰۰۰mg-۶۰۰ کلسیم در روز است که نزدیک به ۲۵۰mg-۱۰۰ از آن جذب می‌گردد. این میزان جذب خالص است، چون اصولاً جذب (در دوازدهه و ابتدای ژوژنوم) و هم ترشح (بیشتر در ایلئوم) رخ می‌دهد. مقدار فسفات در رژیم غذایی آمریکا نیز همانند کلسیم است. اگرچه اثر جذب (بیشتر در ژژنوم) بیشتر است و بسته به غذای مصرفی ۹۰-۷۰٪، وابسته به جذب است. در حالت تعادل، دفع ادراری کلسیم و فسفات با جذب روده‌ای آن، در حال تعادل است. همواره بیش از ۹۸٪ از کلسیم فیلتر شده و ۸۵٪ از فسفات نیز، در کلیه



شکل ۱-۴۲. برخی مکانیسم‌های دخیل در هومئوستاز معدنی استخوان، عملکردهای مستقیم نشان داده شده است. غلظت کلسیم (Ca) و فسفر (P) در سرم به وسیله سه هورمون ۲۵ و ۱-دی هیدروکسی ویتامین D ($1,25[OH]_2D$، D)، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23) و هورمون پاراتیروئید (PTH) از راه اثرات آنها بر روی جذب روده‌ای و استخوان و دفع از کلیه کنترل می‌شود. PTH و $1,25(OH)_2D$ ورود کلسیم و فسفر را از استخوان به درون سرم افزایش می‌دهند؛ و موجب تحریک تشکیل استخوان می‌شوند. $1,25(OH)_2D$(D) جذب کلسیم و فسفر از روده را افزایش می‌دهد. $1,25(OH)_2D$(D) دفع کلیوی کلسیم و فسفر را کاهش می‌دهد در حالی که PTH دفع کلسیم را کاهش اما دفع فسفر را افزایش می‌دهد. FGF23 دفع کلیوی فسفات را تحریک می‌کند. کلسی‌تونین (CT)، هورمونی کمتر حیاتی برای هومئوستاز کلسیم است، اما در غلظت‌های فارماکولوژیک می‌تواند کلسیم و فسفر سرم را با مهار تخریب استخوان و تحریک دفع کلیوی کاهش دهد. فیدبک ممکن است اثرات نشان داده شده را تغییر دهد؛ مثلاً ویتامین $1,25(OH)_2$ معمولاً دفع ادراری کلسیم را به‌طور غیرمستقیم از طریق جذب کلسیم از راه دستگاه گوارش و مهار PTH افزایش می‌دهد. همچنین ممکن است دفع ادراری فسفات را افزایش دهد زیرا جذب فسفات از روده افزایش یافته و سبب تحریک تولید FGF23 می‌شود.

بازجذب می‌شود. حرکت کلسیم و فسفات از اپی‌تلیال روده کلیه به‌طور دقیق تنظیم می‌شود. اختلال عملکرد روده و برای مثال (اسپور غیر گرمسیری) و یا کلیه (مثل نارسایی مزمن کلیوی) موجب اختلال در هومئوستاز مواد جذبی استخوان می‌گردد.

سه هورمون به عنوان تنظیم‌گرهای اصلی هومئوستاز کلسیم و فسفات وجود دارند: **هورمون پاراتیروئید (PTH)**، **فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ (FGF23)** و **ویتامین D** استروئیدی (شکل ۲-۴۲). *نقش کلسی‌تونین (CT) در طول بزرگسالی اهمیت کمتری دارد، اما ممکن است نقش زیادی در دوران حاملگی یا شیردهی ایفا کند.* واژه ویتامین *D* هنگامی که بدون اندیکس استفاده شود هم به ویتامین D_2 (ارگوکلسفیرول) و هم ویتامین D_3 (کوله کلسیفرول) اطلاق می‌شود. این مقوله در مورد متابولیت‌های ویتامین D_2، D_3 هم صدق می‌کند. ویتامین D_2 و متابولیت‌های آن از ویتامین D_3 و متابولیت‌هایش تنها از نظر حضور زنجیره‌های جانبی درحالی که حاوی یک پیوند دوگانه بین C-22-23 و گروه متیل در جایگاه C-24 هستند، متفاوت است (شکل ۳-۴۲) ویتامین D یک پروهورمون در نظر گرفته می‌شود زیرا بایستی برای رسیدن به فعالیت بیولوژیک بیشتر متابولیزه شود. (شکل ۳-۴۲) ویتامین D_3 در پوست و تحت تأثیر اشعه ماوراء بنفش B (UVB) (برای مثال نور خورشید) و از پیش‌ساز آن یعنی ۷- دِهیدروکلسترول ساخته می‌شود. محصول اولیه، پیش‌ماده ویتامین D_3، یک ایزومریزاسیون حساس به دما را نسبت به ویتامین D_3 طی می‌کند. پیش‌ساز ویتامین D_2 ارگوسترول است که در گیاهان و قارچ‌ها یافت می‌شود. این ماده یک ترانسفورماسیون مشابه را تحت تأثیر ویتامین D_2 تحت اشعه UVB پیدا می‌کند. ویتامین D_2 تنها از رژیم غذایی حاصل می‌شود در حالی که ویتامین D_3 از پوست یا رژیم غذایی یا هر دو حاصل می‌شود. نتایج حاصل از این دو نوع ویتامین D در پوست به صورت یکسان ضروری و همان تغییرات نشان داده شده در متابولیسم ویتامین D_3 در شکل ۳-۴۲ را خواهند داشت. قدم اول ۲۵- هیدروکیسلاسیون ویتامین D به ۲۵- هیدروکسی ویتامین D (25[OH]D) خواهد بود. تعدادی از آنزیم‌ها در کبد و سایر بافت‌ها این عملکرد را دارد که CYP2R1 بیشترین اهمیت را داشته. 25[OH]D سپس به هورمون فعال ۲۵و۱- دی‌هیدروکسی ویتامین D ($1,25[OH]_2D$) در کلیه و در جاهای دیگر تبدیل می‌شود PTH تولید $1,25(OH)_2D$ را در کلیه‌ها تحریک نموده درحالی‌که FGF23 آن را مهار می‌کند. افزایش سطح فسفات خون و کلسیم، تولید $1,25(OH)_2D$ را مهار می‌کند. که البته فسفات زیاد تولید FGF23 را مهار کند) و PTH (افزایش کلسیم و تولید PTH را مهار می‌کند) در این زمینه نقش دارند $1,25(OH)_2D$ تولید خود را مهار می‌کند، اما حداقل، آنزیم ۲۴- هیدروکسیلاز (CYP24A1) که کاتابولیسم $1,25(OH)_2D$ را شروع می‌کند را تحریک نموده تولید PTH را سرکوب نموده و FGF23 را تحریک می‌کند، که همه این رخدادها سبب کاهش سطح $1,25(OH)_2D$ را شروع می‌کند را تحریک نموده تولید

PTH را سرکوب نموده و FGF23 را تحریک می‌کند که همه این رخدادها سبب کاهش سطح $1,25(OH)_2D$ می‌شود. سایر بافت‌ها همچنین $1,25(OH)_2D$ را تولید می‌کند کنترل این تولید از آنچه که در کلیه وجود دارد که در ادامه بحث خواهدشد، متفاوت است کمپلکس عملکردی بین $1,25(OH)_2D$, FGF23, PTH در ادامه خواهد آمد.

به طور خلاصه $1,25(OH)_2D$ تولید PTH را در قالب دوز کلسیم سرکوب نموده اما تولید FGF23 را تحریک می‌کند. فسفات هم تولید PTH و هم FGF23 را تحریک می‌کند. در مقابل PTH تولید $1,25(OH)_2D$ را تحریک می‌کند در حالی که FGF23 آنرا مهار می‌کند. $1,25(OH)_2D$ جذب روده‌ای کلسیم و فسفات را مهار می‌کنند $1,25(OH)_2D$ و PTH هم تشکیل استخوان و هم جذب را بواسطه تحریک عملکرد استئوبلاست و استئکلاست‌ها تقویت می‌کنند. هم PTH در $1,25(OH)_2D$ باز جذب کلیوی کلسیم را افزایش می‌دهند اما PTH ترشح و دفع کلیوی فسفات همچون FGF23 افزایش می‌دهند در حالی که $1,25(OH)_2D$ باز جذب کلیوی فسفات را تقویت می‌کنند.

سایر هورمون‌ها ـ (کلسی‌تونین، پرولاکتین، هورمون رشد، انسولین، هورمون تیروئید، گلوکوکورتیکوئید و استروئید جنسی) ـ هومئوستاز کلسیم و فسفات را در شرایط فیزیولوژیک تحت تأثیر قرار می‌دهند و می‌توان از آنها به عنوان تنظیم‌کننده‌های ثانویه نام برد. کمبود یا افزایش این تنظیم‌کننده‌های ثانویه در یک محدوده فیزیولوژیک، اختلالی در هومئوستاز کلسیم و فسفات که در شرایط کمبود یا افزایش PTH، FGF23 و ویتامین D مشاهده می‌شود، به وجود نمی‌آورند. اگرچه اهمیت این تنظیم‌کننده‌های ثانویه ـ به ویژه کلسی‌تونین، گلوکوکورتیکوئیدها و استروژن‌ها ـ از نظر درمانی مفید است و در فصل‌های آتی مورد بحث قرار می‌گیرد.

علاوه بر این تنظیم‌کننده‌های هورمونی، کلسیم، فسفات، سایر یون‌ها از قبیل سدیم و فلوراید و انواع داروها (بیس‌فسفونات‌ها ـ پلیکامایسین و دیورتیک‌ها) نیز می‌توانند هومئوستاز کلسیم و فسفات را تغییر دهند.

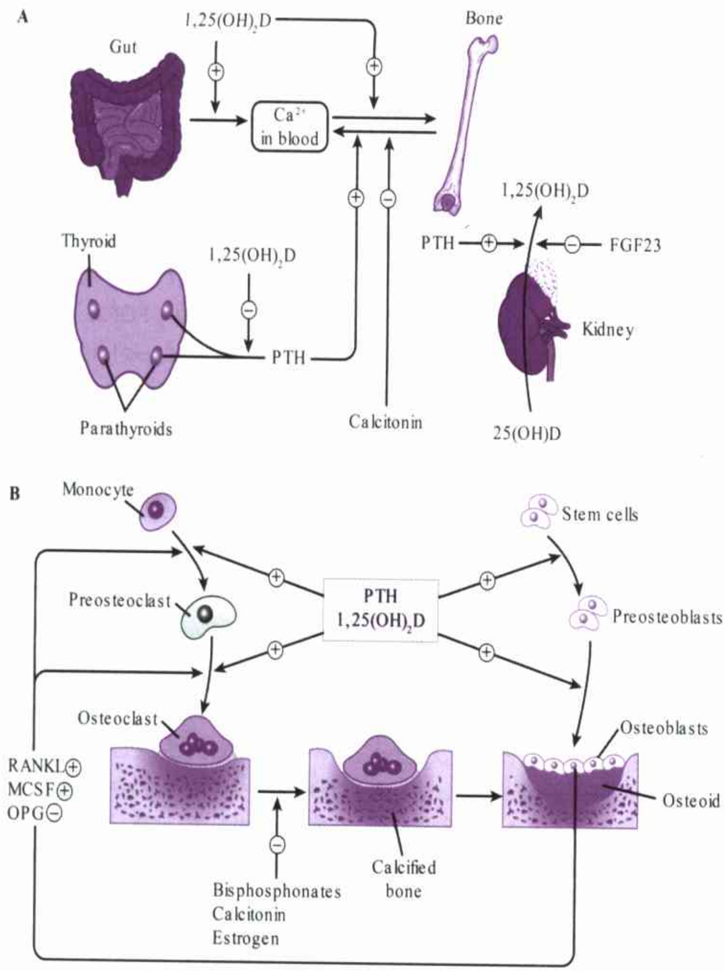
تنظیم‌کننده‌های اصلی هورمونی هومئوستاز معدنی استخوان

هورمون پاراتیروئید

هورمون پاراتیروئید (PTH)، هورمون پپتیدی تک زنجیره‌ای متشکل از ۸۴ اسید آمینه است. این هورمون در غده پاراتیروئید از یک پیش‌ساز ۱۱۵ اسید آمینه‌ای تولید می‌شود و ۳۱ اسید آمینه باقی‌مانده از انتهای آمینی آن، قبل از ترشح حذف می‌شوند. در داخل غده یک پروتئاز حساس به کلسیم قادر است هورمون کامل را قطعه‌قطعه کند. بنابراین مکانیسمی را سبب می‌شود که طی آن کلسیم تولید PTH را محدود می‌کند. دومین مکانیسمی که گیرنده‌های حساس به کلسیم را درگیر می‌کند این است که وقتی این گیرنده‌ها با کلسیم تحریک می‌شوند تولید و ترشح PTH کاهش می‌یابد. غدد پاراتیروئید همچنین حاوی گیرنده‌های ویتامین D و آنزیم CYP27B1 است که متابولیت فعال ویتامین D، ۲۵و۱− دی‌هیدروکسی ویتامین D ($1,25\ (OH)_2D$)، را تولید می‌کند. بنابراین $1,25(OH)_2D$ تولید شده در بدن را قادر می‌سازد تا تولید PTH را سرکوب کند. $1,25(OH)_2D$ همچنین CaSR را القا می‌کند که غده پاراتیروئید را نسبت به سرکوب توسط کلسیم بسیار حساس می‌سازد. فعالیت بیولوژیک در ناحیه انتهای آمینی باقی می‌ماند و بنابراین PTH ۳۴-۱ به‌طور کامل فعال است. فقدان دو اسید آمینه نخستین از انتهای آمینی موجب حذف بیشتر فعالیت زیستی می‌گردد.

کلیرانس متابولیکی PTH دست نخورده سریع است و نیمه‌عمر ناپدیدشدن آن در حد چند دقیقه است. بیشتر کلیرانس در کبد و کلیه اتفاق می‌افتد. قطعات انتهای کربوکسیلی که غیرفعال کرده و در طی متابولیسم هورمون دست نخورده تولید می‌شوند، کلیرانس کمتری دارند (به ویژه در نارسایی کلیوی). این امر می‌تواند مقادیر بسیار بالای PTH که در گذشته اغلب برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی (با روش رادیوایمنواسی ناحیه انتهای کربوکسیلی مولکول به طور مستقیم اندازه‌گیری می‌شود) گزارش می‌شد، را توجیه نماید. اغلب ارزیابی‌های بین PTH، PTH1-34 و قطعات غیرفعال بزرگ تمایز قائل می‌شوند بنابراین امکان ارزیابی بسیار دقیق فعالیت بیولوژیک PTH را در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه فراهم می‌کند.

PTH انتشار کلسیم و فسفات را از عرض غشای سلولی در استخوان و کلیه تنظیم می‌کند و موجب افزایش کلسیم و کاهش فسفات سرم می‌گردد (شکل ۱−۴۲). در استخوان، PTH، فعالیت و تعداد استئوکلاست‌ها را افزایش می‌دهد که این سلول‌ها پاسخگوی جذب سطحی استخوان هستند، (شکل ۲−۴۲) هر چند این اثر تحریک استئوکلاست‌ها به‌طور مستقیم نیست. علاوه بر این PTH روی استئوبلاست‌ها (سلول‌های سازنده استخوان)، برای القای یک پروتئین متصل به غشاء به نام **لیگاند RANK (RANKL)** عمل می‌کند. RANKL روی



شکل ۲-۴۲. تداخل هورمونی کنترل‌کننده هومئوستاز معدنی استخوان در بدن **(A)**. ۲۵و۱- دی‌هیدروکسی ویتامین D $1,25(OH)_2D$ توسط کلیه و تحت کنترل هورمون پاراتیروئید (PTH)، که تولید آن را تحریک می‌کند، و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23)، که تولید آن را مهار می‌کند، تولید می‌شود. در مقابل $1,25(OH)_2D$، تولید PTH توسط غدد پاراتیروئید را مهار می‌کند و آزادسازی FGF23 را تحریک می‌کند. $1,25(OH)_2D$، تنظیم‌گر اصلی جذب کلسیم و فسفات از روده است. این پدیده با تحریک آن در تکثیر پرواستئوبلاست‌ها و تمایز آن به استئوبلاست (سلول‌های تشکیل‌دهنده استخوان) می‌باشد. هم PTH و هم $1,25(OH)_2D$ تشکیل و تخریب استخوان را تنظیم می‌کنند و هر کدام قادر به تحریک هر دو روند هستند. این عمل با تحریک تکثیر پیش استئوبلاست‌ها و تمایز آنها به استئوبلاست‌ها (سلول‌های تشکیل‌دهنده استخوان) صورت می‌پذیرد. PTH و $1,25(OH)_2D$، بروز RANKL توسط استئوبلاست را تحریک می‌کنند که با MCSF، تمایز و متعاقب آن فعال‌سازی استئوکلاست‌ها (سلول‌های تخریب‌کننده استخوان) صورت می‌گیرد. FGF23 در مقادیر زیاد با مهار تولید ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی D_3 و کاهش سطوح فسفات منجر به اوستئومالاسی می‌گردد. MCSF: فاکتور تحریک‌کننده کلونی ماکروفاژ؛ OPG: استئوپروتگرین؛ RANK: گیرنده برای فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای κB

استئوکلاست‌ها و پیش‌سازهای آنها به منظور افزایش تعداد و فعالیت آنها اثر می‌گذارد. این عمل باعث افزایش تعدیلات استخوانی یا دوباره‌سازی استخوان می‌شود و طی آن مجموعه‌ای از وقایع ویژه سلولی با جذب استخوانی استئوکلاست‌ها و متعاقب آن ساخت استخوانی استئوبلاست‌ها آغاز می‌شود. یک آنتی‌بادی که اثرات PANKL را مهار می‌کند ساخته شده است

(دنوسوماب) که برای درمان افزایش بازجذب استخوان در بیماران مبتلا به استئوپروز و سرطان‌های خاص مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگرچه جذب سطحی و تشکیل استخوان با PTH افزایش می‌یابد، ولی اثر خالص PTH آندوژن، افزایش در جذب سطحی استخوان است. با این حال، تجویز PTH اگزوژن در دوزهای کم و متوسط، ساخت استخوان را بدون تحریک اولیه جذب سطحی استخوان، افزایش می‌دهد. این عمل غیرمستقیم بوده و با دخالت سایر فاکتورهای رشد مثل فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF-1) انجام می‌شود. این اثرات منجر به تأییدیه اخیر PTH نوترکیب ۳۴-۱ **تری‌پاراتید**[1] در درمان پوکی استخوان شده است. در کلیه، PTH، بازجذب توبولی کلسیم و منیزیم را افزایش می‌دهد ولی توانایی آن را در بازجذب فسفات، اسیدهای آمینه، بی‌کربنات، سدیم، کلراید و سولفات کاهش می‌دهد. عملکرد مهم دیگر PTH روی کلیه، تحریک آن برای تولید ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D ($1,25(OH)_2D$) است.

ویتامین D

ویتامین D، سکواستروئید تولید شده از ۷- دهیدروکلسترول در پوست تحت تأثیر پرتو فرابنفش است. ویتامین D در غذاهای اصلی و به عنوان مکمل در محصولات لبنی نیز یافت می‌شود. هم فرم طبیعی (ویتامین D_3، کله‌کلسیفرول) و هم فرم مشتق از گیاهان (ویتامین D_2، ارگوکلسیفرول)، در رژیم غذایی وجود دارند. تفاوت این اقسام، این است که ارگوکلسیفرول دارای یک باند دوگانه (C_{22-23}) و یک گروه متیل اضافی در زنجیره جانبی است (شکل ۳-۴۲). ارگوکلسیفرول و متابولیت‌های آن نسبت به کله‌کلسیفرول و متابولیت‌های آن به میزان کمتری به پروتئین‌های متصل شونده به ویتامین D (مهم‌ترین پروتئین ناقل این ترکیبات در خون) (DBP) متصل شده و مسیر کاتابولیسم متفاوتی دارند، بنابراین نیمه عمر آنها بسیار کوتاهتر از متابولیت‌های کله‌کلسیفرول است. این پدیده بر راهبرد درمانی که باعث خواهد شد تأثیر می‌گذارد مراحله کلیدی در متابولیسم و فعالیت بیولوژیک این متابولیت‌ها قابل مقایسه است ولی هر دوی آنها به کار برده می‌شوند.

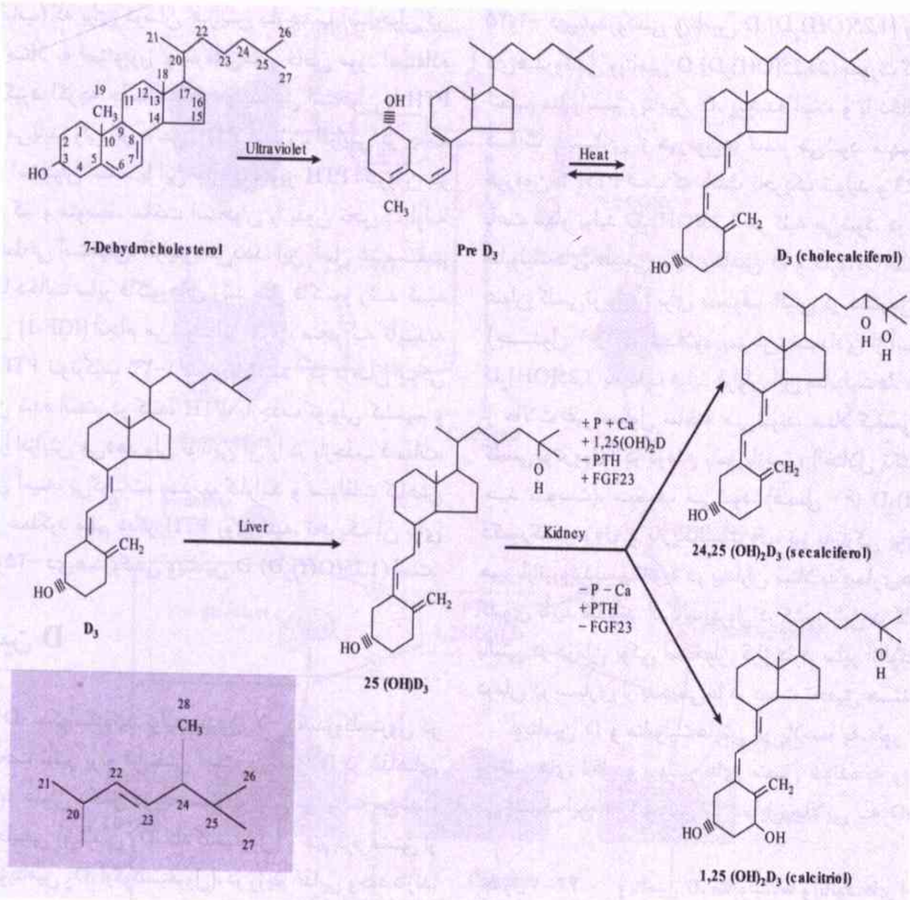
ویتامین D یک پیش هورمون است و پیش‌ساز تعدادی از متابولیت‌های فعال بیولوژیکی است (شکل ۳-۴۲). ابتدا ویتامین D در کبد هیدروکسیله و به ۲۵- هیدروکسی ویتامین D (کلسیفرول، $25(OH)D$) تبدیل می‌گردد. سپس این متابولیت در کلیه به اقسام دیگری تبدیل می‌گردد. بیشترین مطالعه روی ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D [$1,25(OH)_2D$] و ۲۴و۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D ($24,25[OH]_2D$) صورت گرفته است. تنظیم متابولیسم ویتامین D، پیچیده است و با دخالت کلسیم، فسفات و بسیاری از هورمون‌ها میسر می‌شود. مهم‌ترین این هورمون‌ها PTH است که باعث تحریک تولید و FGF23 که باعث مهار تولید $1,25(OH)_2D$ در کلیه می‌شود. در میان این متابولیت‌های طبیعی، تنها ویتامین D و $1,25(OH)_2D$ (تحت عنوان کلسی‌تریول[2]) برای مصارف بالینی در دسترس می‌باشند (جدول ۱-۴۲). علاوه بر آن، تعدادی از آنالوگ‌های $1,25[OH]_2D$ به علت فواید فراوان این متابولیت‌ها، در بسیاری از حالات غیر معمول ساخته می‌شوند. مثلاً **کلسی‌پوترین**[3] **کلسی‌پوتریول**[4] در درمان پسوریازیس، (اختلال تکثیر بیش از حد پوست)، مصرف می‌شود. (فصل ۶۱) $1,25(OH)_2D$، **دکسرکلسیفرول** و **پاریکالسیترول**، نیز به‌تازگی برای درمان هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن کلیوی تأیید شده‌اند. الدکالسیفرول در کشور ژاپن در کارآزمایی ۳ بالینی در درمان پوکی استخوان قرار دارد. سایر آنالوگ‌ها برای درمان در بسیاری از بدخیمی‌ها در دست تحقیق هستند.

ویتامین D و متابولیت‌هایش در پلاسما به طور محکم به پروتئین‌های ناقل و پروتئین‌های متصل شونده به ویتامین D، می‌چسبند. این α- گلوبولین با تمایل بالایی به $25(OH)D$،

جدول ۱-۴۲ ویتامین D، متابولیت‌ها و آنالوگ‌های اصلی آن

نام‌های شیمیایی و ژنریک	مخفف
ویتامین D_3؛ کله‌کلسیفرول	D_3
ویتامین D_2؛ ارگوکلسیفرول	D_2
۱و۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D_3، کلسیتریول	$1,25(OH)_2D_3$
۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3، کلسیفدیول	$25(OH)D_3$
۲۴و۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D_3، کلسیتریول	$24,25(OH)_2D_3$
دی‌هیدروتاکسیترول	DTH
کلسیپوترین (کلسیپوتریول)	هیچ
۱- آلفا هیدروکسی ویتامین D_2؛ دوگزرکلسیفرول	$1\alpha(OH)D_2$
۱۹- نور-۱و۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D_2؛ پاریکاسیتول	$19\text{-nor-}1,25(OH)D_2$

1- Teriparatid
2- Calcitriol
3- *Calcipotriene*
4- *Calcipotriol*



شکل ۳-۴۲. تبدیل ۷- دهیدروکلسترول به ویتامین D_3 در پوست و متابولیسم بعدی آن یعنی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 ($25[OH]D_3$) در کبد و ۲۵و۱- دی‌هیدروکسی ویتامین D_3 ($1,25[OH]_2D_3$) و ۲۵و۲۴- دی‌هیدروکسی ویتامین D_3 ($1,25[OH]_2D_3$) در کلیه‌ها. کنترل متابولیسم ویتامین D ابتدا با دفع در کلیه یعنی جایی که سطح و غلظت بالای فسفات سرم (P) و کلسیم (Ca) همچون فاکتور رشد فیبروبلاست‌ها ۲۳ (FGF23) تولید $1,25(OH)_2D_3$ را مهار می‌کند (با علامت - نشان داده شده است) اما تولید $1,25(OH)_2D_3$ را تحریک می‌کند (با علامت [+] نشان داده شده است). هورمون پاراتیروئید (PTH) از سوی دیگر تولید $1,25(OH)_2D_3$ را تحریک و تولید $24,25(OH)_2D_3$ را مهار می‌کند. شکل سایه‌ای نشان‌دهنده زنجیره جانبی ارگوسترول، ویتامین D_2 (ارگوکلسیفرول) با اشعه UV مشابه تبدیل ۷- دهیدروکلسترول به ویتامین D_3 تبدیل می‌شود. ویتامین D_2 به متابولیت‌های D_2 و D_3 متابولیزه می‌شود که اثرات بیولوژیک یکسانی دارند، اگرچه که فارماکوکینتیک متفاوتی دارند. + = تسهیل؛ - = مهار؛ P= فسفر؛ Ca= کلسیم؛ PTH= هورمون پاراتیروئید؛ FGF23= فاکتور رشد فیبروبلاستی.

$24,25(OH)_2D$ و با تمایل کمتری به $1,25(OH)_2D$ می‌چسبد. شواهد بسیار زیادی وجود دارد که اشکال آزاد و بسیار غیر متصلی از این متابولیت‌ها وجود دارند که فعالیت بیولوژیک دارند. این پدیده از لحاظ بالینی اهمیت دارد زیرا چندین نوع از DBP در جمعیت‌های مختلف با نسبت‌های تمایل مختلف به ویتامین D و متابولیت‌هایش وجود دارند که چنین جمعیت‌هایی از نظر پاسخ به متابولیت‌های آزاد ویتامین D متفاوت هستند. همانطور که در بالا اشاره شد تمایل متابولیت D_2 کمتر از متابولیت‌های D_3 می‌باشد. در موارد عادی نیمه عمر نهایی کلسیفرول تزریقی، ۲۳ روز است، در حالی‌که در موارد اختلال نفرون‌ها، ۴۲ روز است. نیمه عمر $24,25(OH)_2D$ احتمالاً مشابه است. مطالعات ردیابی با ویتامین D نشان داده است که کلیرانس آن از خون سریع است. به نظر

می‌رسد کبد عضو مهمی در این امر باشد. ویتامین D اضافی در بافت چربی ذخیره می‌شود. کلیرانس متابولیک کلسی‌تریول در انسان نشان می‌دهد که سوخت‌وساز آن سریع بوده و نیمه عمر نهایی آن در حد چند ساعت است. چندین آنالوگ از $1,25(OH)_2D$ به طور ضعیف به پروتئین متصل‌شونده به ویتامین می‌چسبند. در نتیجه کلیرانس آنها خیلی سریع است و نیمه عمری در حد چند دقیقه دارند. این آنالوگ‌ها اثرات هیپرکلسیمی و هیپرکلسیوری ناچیزی نسبت به کلسی‌تریول دارند که مزیت مهمی است و موجب مصرف آنها در کنترل شرایطی همچون پسوریازیس و هیپرپاراتیروئیدی می‌شود.

مکانیسم اثر متابولیت‌های ویتامین D، در دست بررسی است. به هر حال $1,25(OH)_2D$ از نظر تحریک انتقال کلسیم و فسفات از روده و جذب آن در استخوان‌ها قوی‌ترین عامل می‌باشد. به نظر می‌رسد $1,25(OH)_2D$ در روده از راه القای ساخت پروتئین‌های جدید (نظیر پروتئین متصل شونده به کلسیم) و TRPV6، یک کانال کلسیم روده‌ای و تعدیل انتشار کلسیم از عرض حاشیه پرزها و غشاهای قاعده‌ای ـ جانبی که احتیاجی به ساخت پروتئین جدید ندارند، اثر می‌کند. به اثرات مولکولی $1,25(OH)_2D$ بر استخوان کمتر توجه شده است. اگرچه شبیه PTH، $1,25(OH)_2D$ می‌تواند RANKL را در استئوبلاست‌ها و پروتئین‌هایی مثل استئوکلسین (که ممکن است فرآیند معدنی‌شدن را تنظیم کند)، القاء کند. متابولیت‌های $25(OH)D$ و $24,25(OH)_2D$ محرک‌هایی با قدرت کمتر نسبت به $1,25(OH)_2D$ در انتقال کلسیم و فسفات از روده یا بازجذب از استخوان هستند.

هر چند به نظر می‌رسد $25(OH)D$ در تحریک بازجذب کلسیم و فسفات از کلیه قوی‌تر از $1,25(OH)_2D$ باشد و شاید متابولیت مهمی در تنظیم انتشار کلسیم و انقباض ماهیچه باشد، ولی گیرنده‌های ویژه $1,25(OH)_2D$ در بافت‌های هدف وجود دارند. به هر حال نقش و حتی وجود گیرنده‌های جداگانه برای $25(OH)D$ و $24,25(OH)_2D$ همچنان مورد بحث است.

گیرنده $1,25(OH)_2D$ در بسیاری از بافت‌های مختلف وجود دارد (نه فقط استخوان، دستگاه گوارش و کلیه). در این بافت‌های "غیر معمول" (غیر کلاسیک)، $1,25(OH)_2D$ دارای برخی عملکردهایی است از جمله، تنظیم ترشح هورمون PTH، انسولین، رنین، سلول‌های دندریتیک و تمایز سلول‌های T و تکثیر و تمایز تعداد زیادی از سلول‌ها از جمله سلول‌های سرطانی. بنابراین مصرف بالینی $1,25(OH)_2D$ و آنالوگ‌های آن بسیار وسیع است.

فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳

فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23) پروتئین تک‌زنجیره‌ای با ۲۵۱ اسید آمینه است که شامل یک رشته ۲۴ اسید آمینه‌ای سر گروه است. این ماده تولید $1,25(OH)_2D$ و بازجذب فسفات (از راه هم انتقال دهنده‌های سدیم ـ فسفات، NaPi 2a, 2c) را در کلیه مهار کرده و هم باعث هیپوفسفاتمی و هم ایجاد سطوح پایین ناکافی $1,25(OH)_2D$ در گردش می‌شود. گرچه در ابتدا، FGF23 در تومورهای مزانشیمال واقعی تشخیص داده شد، به نظر می‌رسد اوستئوبلاست‌ها و اوستئوسیت‌ها در استخوان جایگاه اولیه تولید آن نباشند. به هر حال، دیگر بافت‌ها هرچند در مقادیر اندک، ولی می‌توانند FGF23 را تولید نمایند. FGF23 برای ترشح، نیاز به O- گلیکوزیلاسیون دارد، گلیکوزیلاسیونی که به واسطه گلیکوزیل ترانسفراز GALNT3 انجام می‌گردد. جهش در GALNT3 منجر به رسوب غیرطبیعی کلسیم فسفات در بافت‌های پیش‌غضروفی (کلسینوز تومور) و بالارفتن فسفات و $1,25(OH)_2D$ می‌گردد. FGF23 با شکافته‌شدن در جایگاه RXXR (اسید آمینه ۱۷۹–۱۷۶) غیرفعال می‌گردد. جهش در این جایگاه منجر به ایجاد مقادیر اضافی FGF23 می‌شود که مشکل اساسی راشیتیسم هیپوفسفاتمیک اتوزومال غالب است. بیماری مشابه، راشیتیسم هیپوفسفاتمیک مرتبط با کروموزوم X است که به دلیل جهش‌هایی در PHEX، یک اندوپپتیداز، که در ابتدا تصور می‌شد باعث شکافته‌شدن FGF23 می‌شود، ایجاد می‌گردد. به هر حال نشان داده شده است که این تصور نادرست بوده و مکانیسمی که طی آن جهش PHEX منجر به افزایش FGF23 می‌شود هنوز نامشخص است. FGF23 در حضور گیرنده فرعی Klotho، با گیرنده FGF ۱ و IIIc باند می‌شود. برای سیگنال‌دهی باید هر دو گیرنده Klotho و FGF حضور داشته باشند. جهش در Klotho باعث وقفه سیگنال‌دهی FGF23 شده، بالا رفتن سطوح فسفات ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی D3 و سرانجام پیری زودرس می‌شود. تولید FGF23 به وسیله $1,25(OH)_2D$ تحریک شده و به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم به وسیله پروتئینِ ماتریکس دنتین DMP1 که در اوستئوسیت‌ها یافت می‌شود، مهار می‌گردد. جهش در DMP1، منجر به افزایش سطوح FGF23 و اوستئومالاسی می‌گردد.

تداخل PTH، FGF23 و ویتامین D

خلاصه‌ای از عملکردهای اصلی PTH، FGF23 و ویتامین D روی ۳ بافت مهم هدف، روده، کلیه و استخوان، در جدول ۲-۴۲

جدول ۲-۴۲ عملکرد هورمون پاراتیروئید (PTH) و ویتامین D بر روده، استخوان و کلسیم

	PTH	ویتامین D	FGF23
روده	افزایش جذب کلسیم و فسفات (با افزایش تولید ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی D)	افزایش جذب کلسیم و فسفات به وسیله ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی D	کاهش جذب کلسیم و فسفات با کاهش تولید ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی
کلیه	کاهش دفع کلسیم، افزایش دفع فسفات، تحریک تولید $1,25(OH)_2D$	ممکن است دفع کلسیم و فسفات به وسیله ۲۵- هیدروکسی D و ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی D کاهش یابد[1]	افزایش دفع فسفات و کاهش تولید $1,25(OH)_2D$
استخوان	افزایش بازجذب کلسیم و فسفات با دوزهای بالا. دوزهای پایین ممکن است باعث افزایش تشکیل استخوان گردند.	افزایش بازجذب کلسیم و فسفات به وسیله ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی D؛ تشکیل استخوان ممکن است به وسیله ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی D افزایش یافته باشد	کاهش مینرالیزاسیون به علت هیپوفسفاتمی و سطح کم $1,25(OH)_2D$
اثر دقیق بر سطوح سرمی	افزایش کلسیم سرم، کاهش فسفات سرم	کلسیم و فسفات سرم هر دو افزایش می‌یابند	فسفات سرم کاهش می‌یابد

۱. اثرات مستقیم: ویتامین D به صورت غیرمستقیم سطح کلسیم ادرار را افزایش می‌دهد که ناشی از افزایش جذب کلسیم در روده و کاهش PTH بوده است.

آمده است. اثر خالص PTH، افزایش کلسیم و کاهش فسفات سرم است، اثر خالص FGF23 کاهش فسفات سرم و اثر خالص ویتامین D افزایش هر دو است. تنظیم هومئوستاز کلسیم و فسفات از طریق چرخه‌های فیدبکی مختلفی میسر می‌شود. کلسیم تنظیم‌کننده مهم ترشح PTH است. کلسیم به محل یونی تازه کشف شده که به بخشی از پروتئین Gq که از فسفواینوزیتیدها به عنوان پیامبر ثانویه استفاده می‌کنند، و با CaSR، متصل می‌شود و موجب تغییراتی در غلظت کلسیم آزاد درون سلولی با تغییر در کلسیم خارج سلولی می‌گردد. اگر، سطوح کلسیم سرم افزایش یابد و به این گیرنده متصل شوند، سطوح کلسیم درون سلولی افزایش می‌یابد و ترشح PTH مهار می‌گردد. این مهار ترشح PTH توسط کلسیم با مهار رنین و ترشح فاکتور ناتوریورتیک دهلیزی همگام است. فسفات ترشح PTH را به طور مستقیم و غیرمستقیم با تشکیل کمپلکس‌هایی با کلسیم موجود در سرم تنظیم می‌کند. از آنجایی که غلظت کلسیم آزاد یونیزه شده خارج سلولی توسط غده پاراتیروئید تعیین می‌گردد، افزایش سطوح فسفات سرم موجب کاهش کلسیم یونیزه شده، و به دنبال آن ترشح PTH افزایش می‌یابد. این تنظیم فیدبکی نسبت به اثر خالص PTH برای افزایش سطح سرمی کلسیم و کاهش سطح سرمی فسفر مناسب است. علاوه بر این هم کلسیم و هم فسفات در سطوح بالا، موجب کاهش مقادیر $1,25(OH)_2D$ تولید شده از کلیه و افزایش مقدار $24,25(OH)_2D$ می‌گردند.

کلسیم در مقادیر بالا به طور مستقیم و غیرمستقیم موجب کاهش ترشح PTH می‌شود. مقدار بالای فسفات به طور مستقیم و غیر مستقیم موجب افزایش سطوح FGF23 می‌گردد. از آنجایی که $1,25(OH)_2D$ کلسیم و فسفات سرم را بالا می‌برد و $24,25(OH)_2D$ اثرات کمتری دارد، این تنظیم فیدبکی نیز مناسب است. $1,25(OH)_2D$ به‌طور مستقیم ترشح PTH را مهار می‌کند (بدون وابسته‌بودن به اثر آن روی کلسیم سرم) که این کار به وسیله اثر مستقیم روی نسخه‌برداری از ژن PTH صورت می‌پذیرد. این عمل دوباره چرخه فیدبکی دیگری را فراهم می‌کند. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی که در تولید $1,25(OH)_2D$ نقص دارند از دست دادن این $1,25(OH)_2D$ چرخه فیدبکی را میانجیگری می‌کند که با دفع ناقص فسفات و جذب کلسیم جفت شده و اغلب منجر به هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه می‌شود. توانایی $1,25(OH)_2D$ در مهار ترشح PTH موجب استفاده از آنالوگ‌های کلسی‌تریول شده است که اثرات کمی بر کلسیم سرمی دارند و این امر به علت اثر کمتر آنها در جذب کلسیم از روده است. این داروها در کنترل هیپرپاراتیروئیدی ثانویه ناشی از بیماری کلیوی مزمن، مفید واقع می‌شوند و ممکن است در مواردی در هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه نیز مفید باشند. ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D نیز تولید FGF23 را تحریک می‌کند. این موضوع حلقهٔ فیدبک منفی را کامل می‌کند که در آن FGF23 تولید ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی D را در حین هیپوفسفاتمی

پیشرونده مهار می‌کند که آن نیز به نوبهٔ خود تولید FGF23 را مهار کرده و تولید $1,25(OH)_2D$ را تحریک می‌کند.

تنظیم‌کننده‌های هورمونی ثانویه در هومئوستاز مواد معدنی استخوان

تعدادی از هورمون‌ها، اثرات PTH، FGF23 و ویتامین D را در تنظیم هومئوستاز معدنی استخوان تعدیل می‌سازند. در مقایسه با PTH، FGF23 و ویتامین D، اعتبار فیزیولوژیک این تنظیم ثانویه روی هومئوستاز معدنی استخوان پایین است. اگرچه در مقادیر فارماکولوژیک، مقداری از این هورمون‌ها نظیر کلسی‌تونین، گلوکورتیکوئیدها و استروژن‌ها روی مکانیسم‌های هومئوستاز معدنی استخوان اثر دارند و می‌توانند درمان‌کننده هم باشند.

کلسی‌تونین

کلسی‌تونین، از سلول‌های پارافولیکولار غده تیروئید پستانداران ترشح می‌شود. این هورمون پپتیدی تک زنجیره متشکل از ۳۲ اسید آمینه و دارای وزن مولکولی ۳۶۰۰ است. ایجاد پیوند دی‌سولفیدی بین موقعیت‌های یک و هفت جهت فعالیت زیستی لازم است. کلسی‌تونین در این غده از یک پیش‌سازی با وزن مولکولی ۱۵/۰۰۰ تولید می‌شود. فرم‌های مختلفی از کلسی‌تونین در گردش خون وجود دارد و اندازه آنها از مونومر با وزن مولکولی ۳۶۰۰ تا مولکول‌های با وزن ۶۰/۰۰۰ متغیر است. این که آیا این ناهمگونی شامل فرم‌های پیش‌ساز است یا الیگومرهایی که به طور کووالانت به هم متصلند، نامشخص است. به علت ناهمگونی، کلسی‌تونین با روش بیواسی در موش‌ها استاندارد می‌شود. فعالیت آن با استاندارد MRC انگلیس مقایسه می‌شود و برحسب واحد MRC بیان می‌گردد.

مونومرهای انسانی کلسی‌تونین نیمه عمری حدود ۱۰ دقیقه دارند. کلسی‌تونین ماهی آزاد[1] نیمه عمر طولانی‌تری دارد (۴۰ تا ۵۰ دقیقه) که استفاده آن را به عنوان یک داروی درمانی جذاب‌تر ساخته است. حذف بیشتر از راه متابولیسم کلیوی است. هر چند کلسی‌تونین دست نخورده به میزان اندکی در ادرار دیده می‌شود.

اثرات عمده کلسی‌تونین کاهش کلسیم و فسفات سرم با اثر بر استخوان و کلیه است. کلسی‌تونین، جذب سطحی استخوان از استئوکلاست‌ها را مهار می‌کنند. گرچه تشکیل استخوان در ابتدای تجویز کلسی‌تونین مختل نمی‌شود، اما با گذشت زمان هم تشکیل و هم جذب سطحی استخوان کاهش می‌یابد. در کلیه، کلسی‌تونین بازجذب کلسیم و فسفات را همانند بازجذب سایر یون‌ها مثل سدیم، پتاسیم و منیزیم کاهش می‌دهد. بافت‌هایی به جز استخوان و کلیه نیز تحت تأثیر کلسی‌تونین قرار می‌گیرند. کلسی‌تونین در مقادیر فارماکولوژیک، ترشح گاسترین را کاهش می‌دهد و برون‌ده اسید معده را کم می‌کند در حالی که ترشح سدیم، پتاسیم، کلراید و آب را در لوله گوارش افزایش می‌دهد. پنتاگاسترین محرکی قوی برای ترشح کلسی‌تونین است (مثل هیپرکلسیمی). حدس زده می‌شود که رابطه فیزیولوژیک محتملی بین گاسترین و کلسی‌تونین وجود داشته باشد. در بزرگسالان، هیچ مشکل واضحی در موارد کمبود کلسیم (برداشتن تیروئید) یا افزایش آن (کارسینوم مدولاری تیروئید)، فوری ظاهر نمی‌شود. اگرچه توانایی کلسی‌تونین در توقف تخریب استخوان و کاهش کلسیم سرم، آن را به دارویی مفید در درمان بیماری پاژه، هیپرکلسمی و پوکی استخوان، البته با کارآیی کمتر نسبت به سایر داروها تبدیل کرده است.

گلوکوکورتیکوئیدها

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی، هومئوستاز معدنی استخوان را با آنتاگونیزه کردن انتقال کلسیم روده همراه با تحریک ویتامین D و با تحریک دفع کلسیم از کلیه و مهار ساخت استخوان، تغییر می‌دهند. گرچه این مشاهدات بر تأثیر منفی گلوکوکورتیکوئیدها بر هومئوستاز مواد معدنی استخوان دلالت دارد، فواید گلوکوکورتیکوئیدها در این موارد ذیل به اثبات رسیده است: اصلاح هیپرکلسمی ناشی از لنفوم و بیماری‌های گرانولوماتوز نظیر سارکوئیدوز (که در آنها تولید نابه‌جای ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D_2 رخ می‌دهد) یا در مسمومیت با ویتامین D. درمان درازمدت با گلوکوکورتیکوئیدها عامل شایع پوکی استخوان بزرگسالان و تأخیر رشد اسکلتی در کودکان است.

استروژن‌ها

استروژن‌ها، از تسریع تخریب استخوان که بلافاصله بعد از یائسگی رخ می‌دهد و یا حداقل از افزایش گذرای تخریب در دوران یائسگی، جلوگیری می‌کنند.

فرضیه ارائه شده در توضیح این مشاهدات این است که استروژن‌ها از عمل PTH در تخریب استخوان می‌کاهند. تجویز

1- Salmon

درمان‌های جدید جهت پوکی استخوان

استخوان، دستخوش فرآیند بازسازی مداوم است که شامل تخریب و تشکیل استخوان می‌شود. هر فرآیندی که این تعادل را به صورت افزایش تخریب نسبت به ساخت به هم بزند، موجب پوکی استخوان می‌گردد. تولید ناکافی هورمون‌های گنادی، علت اصلی پوکی استخوان در مردان و زنان است. استروژن درمانی در یائسگی برای جلوگیری از پوکی استخوان در خانم‌ها به خوبی اثبات شده است، اما بسیاری از خانم‌ها از عوارض جانبی آن به ویژه افزایش خطر سرطان پستان ناشی از مصرف مداوم استروژن نگران هستند (با افزودن پروژستین به یک استروژن از خطر سرطان آندومتر کاسته می‌شود) و همچنین به علت تداوم خونریزی قاعدگی که اغلب با این درمان همراه است، تمایلی به مصرف آنها ندارند. اشتیاق اولیه برای درمان با این عوامل با مشخص شدن این که اثر حفاظتی در برابر بیماری قلبی ندارند، و یا سبب افزایش خطر بروز این بیماری‌ها می‌شوند فروکش کرده است. رالوکسیفن (Raloxifene)، نخستین تغییردهنده اختصاصی گیرنده استروژن (SERM: فصل ۴۰) است که برای پیشگیری از پوکی استخوان مورد تأیید قرار گرفت. رالوکسیفن علاوه بر داشتن اثرات مفید استروژن بر استخوان، خطر سرطان پستان یا آندومتر را افزایش نمی‌دهد (و در عمل ممکن است موجب کاهش خطر سرطان پستان گردد). هر چند کارآیی آن در افزایش چگالی استخوان به اندازه استروژن نیست، ولی نشان داده شده که موجب کاهش شکستگی مهره می‌شود.

اشکال غیرهورمونی درمان پوکی استخوان با اثر اثبات شده در کاهش خطر شکستگی نیز روی کار آمده‌اند. بیس‌فسفونات‌ها نظیر آلندرونات، ریسدرونات و ایباندرونات همگی سبب افزایش تراکم استخوان و کاهش شکستگی‌ها طی مدت حداقل ۵ سال مصرف مداوم مقدار ۱۰mg/d یا ۷۰mg/wk آلندرونات؛ ۵mg/d یا ۳۵mg/wk ریسدرونات؛ یا ۲/۵mg/d یا ۱۵۰mg/mo ایباندرونات و به تازگی زولندرونات ۵ میلی‌گرم سالانه می‌شوند. کارآزمایی‌های مقایسه‌ای بین آلندرونات و کلسی‌تونین (داروی غیراستروژنی پذیرفته شده برای پوکی استخوان) از کارایی بیشتر آلندرونات حکایت دارد. بیس‌فسفونات‌ها، جذب خوبی ندارند و باید با معده خالی یا به صورت وریدی، تجویز شوند. در درمان بیماری پاژه که از دوزهای خوراکی بالای آلندرونات استفاده می‌شود. آلندرونات سبب تحریک معده می‌شود، در حالی‌که این مسأله در دوزهای توصیه شده برای درمان استئوپورز چشمگیر نیست؛ به ویژه اینکه به بیماران توصیه می‌شود که دارو را با یک لیوان آب مصرف کنند و در وضعیت عمومی باشند. دنوسوماب[1] یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی که علیه RANKL عملکرد و فعالیت آن در مهار استئوکلاستوژنز مؤثر است. دنوسوماب به میزان ۶۰ میلی‌گرم به صورت زیرجلدی هر ۶ ماه مصرف می‌شود. تمام این داروها بازجذب استخوان و به‌طور ثانویه تشکیل آن را مهار می‌کنند. از سوی دیگرتری‌پاراتید که فرم نوترکیب PTH1-34 است به‌طور مستقیم تشکیل استخوان را مهار می‌کند. اما تری‌پاراتید را باید به صورت روزانه و با تزریق زیرجلدی مصرف نمود. کارایی آن در مهار شکستگی‌ها حداقل مشابه بیس‌فسفونات‌ها است. در همه موارد، مصرف مقادیر کافی کلسیم و ویتامین ضروری است.

بنابراین اکنون ما اشکال متعدد و معتبر و مؤثر درمان این بیماری شایع ناتوان‌کننده را شناخته‌ایم. در اروپا، رنلات استرونتیوم دارویی که به نظر می‌رسد تشکیل استخوان را تحریک و بازجذب استخوان را مهار می‌کند. تا سال‌ها با نتایج مطلوبی در کارآزمایی‌های بزرگ بالینی همراه بوده است و انتظار تأیید آن در ایالات متحده می‌رود. در ژاپن الدکالیستول یک آنالوگ، $1,25(OH)_2D$ نشان دده شده که در درمان پوکی استخوان با حداقل اثرات بر کلسیم سرم موثر است.

استروژن منجر به سطح افزایش یافته $1,25(OH)_2D$ در خون می‌شود، اما استروژن‌ها اثر مستقیمی بر تولید $1,25(OH)_2D$ در محیط آزمایشگاهی ندارند. افزایش سطح $1,25(OH)_2D$ در بدن متعاقب درمان با استروژن ممکن است به علت کاهش کلسیم و فسفات و افزایش PTH روی دهد. به هر حال استروژن تولید DBP را به واسطه کبد افزایش می‌دهد که متابولیت ویتامین D را در گردش خون بدون افزایش سطح آزاد آن افزایش می‌دهد. گزارش اخیر در مورد مردانی است که دچار کمبود گیرنده استروژن هستند یا قادر به تولید استروژن نیستند، چون مبتلا به کمبود آروماتاز هستند. این مردان دچار استئوپنی شدید و عدم بسته‌شدن اپی‌فیزها می‌شوند که دلیل دیگری بر نقش استروژن در تشکیل استخوان حتی در مردان است. کاربرد درمانی اصلی

1- Denosomab

استروژن در اختلالات هومئوستاز مواد معدنی استخوان، درمان یا پیشگیری از پوکی استخوان بعد از یائسگی می‌باشد، هر چند مصرف طولانی مدت استروژن به علت نگرانی در مورد اثرات جانبی شدید توصیه نمی‌شود. در عوض تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن[1] (SERMs) با داشتن اثرات مفید بر روی استخوان و با حداقل اثرات جانبی بر پستان، رحم و سیستم قلبی عروقی به کار می‌روند (مطالب داخل کادر را ببینید، درمان‌های جدید برای پوکی استخوان؛ فصل ۴۰ را ببینید).

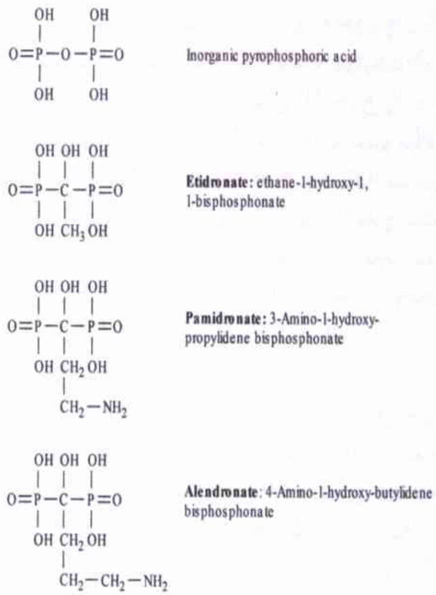
عوامل غیر هورمونی مؤثر بر هومئوستاز مواد معدنی استخوان

بیس‌فسفونات‌ها

بیس‌فسفونات‌ها، آنالوگ‌های پیروفسفات هستند که در آنها پیوند P-O-P با یک پیوند غیر قابل هیدرولیز P-C-P جایگزین شده است (شکل ۴-۴۲). بیس فسفونات‌های رایج موجود شامل **اتیدرونات**[2]، **پامیدرونات**[3] و **آلندرونات** نیز اکنون به جمع **ریسدرونات**، **تیلودرونات**[4]، **ایباندرونات** و **زولدرونات**[5] مصارف بالینی ملحق شده‌اند. با توسعه داروهای جدیدتر اتیدرونات کمتر استفاده می‌شود.

نتایج حاصل از مطالعات حیوانی و بالینی نشان داده است که کمتر از ۱۰٪ از دوز خوراکی این داروها جذب می‌شوند. غذا جذب آنها را آن‌قدر کاهش می‌دهد که ضرورت دارد با معده خالی مصرف شوند. عوارض جانبی اشکال خوراکی بیس فسفونات‌ها (ریسدرونات، آلندرونات، ایباندرونات) تحریک مری و معده بوده که مصرف این داروها به این شکل را در بیماران مبتلا به اختلالات معده‌ای ـ روده‌ای را محدود می‌کند. این عوارض را می‌توان با انفوزیون پامیدرونات، زولندرنات و ایبادرونات کنترل کرد. دوزهای وریدی همچنین امکان ورود مقادیر زیادی از دارو به بدن و کاهش دفعات تجویز را فراهم می‌کند (برای مثال زولندرونات یک بار در سال انفوزیون می‌شود). نزدیک به نیمی از داروی جذب شده در استخوان تجمع می‌یابد و بقیه به صورت دست نخورده از ادرار دفع می‌گردد. کاهش عملکرد کلیوی، منجر به کاهش مقادیر مصرف دارو می‌شود. بخشی از دارو که در استخوان باقی می‌ماند وابسته به سرعت سوخت و ساز استخوان است. دارو در استخوان اغلب به مدت ماه‌ها باقی می‌ماند اما این مدت به مرز یک سال نمی‌رسد.

اتیدرونات و سایر بیس‌فسفونات‌ها، اثرات مختلفی بر هومئوستاز معدنی استخوان دارند. به ویژه بیس فسفونات‌ها در درمان هیپرکلسمی مرتبط با بدخیمی در بیماری پاژه و در پوکی استخوان مفیدند (مطالب کادر را ببینید: درمان‌های جدید جهت پوکی استخوان) این داروها بخشی از فواید و سمیت بالینی خود را مدیون توانایی در تشکیل و تجزیه کریستال‌های هیدروکسی آپاتیت در بیرون از سیستم اسکلتی بدن می‌باشند. برخلاف انتظار به نظر می‌رسد، بیس‌فسفونات‌های جدیدتر بعد از یک دوره تجویز دو ساله، دانسیته مواد معدنی استخوان را کاملاً افزایش دهد. پیش‌بینی می‌شود که اثرات دارو محدود به مهار تخریب استخوان باشد. بیس‌فسفونات‌ها اثرات سلولی دیگری را نیز از خود بروز می‌دهند، از جمله مهار تولید $1,25(OH)_2D$، مهار انتقال روده‌ای کلسیم، تغییرات متابولیک در سلول‌های استخوان نظیر مهار گلیکولیز، مهار رشد سلولی و تغییرات آلکالن فسفاتاز و اسید فسفاتاز.



شکل ۴-۴۲. ساختمان پیروفسفات و سه بیس‌فسفونات اولیه، اتیدرونات، پامیدرونات و آلندرونات که مصرف آنها در ایالات متحده تأیید شده است.

آمینو بیس‌فسفونات‌هایی از قبیل آلندرونات و ریسدرونات،

1- Selective estrogen receptor modulators
2- Etidronate
3- Pamidronate
4- Tilondronate
5- Zoledronate

به عنوان بلوک‌کننده فارنسیل پیروفسفات سنتاز[1] شناخته شده‌اند که آنزیمی در مسیر موالونات است و به ظاهر برای بقای استئوکلاست ضروری است. استاتین‌ها که سنتز موالونات را بلوک می‌کنند حداقل در مطالعات حیوانی تشکیل استخوان را تحریک می‌کنند (فصل ۳۵). بنابراین، به نظر می‌رسد که مسیر موالونات در عملکرد سلول استخوانی اهمیت داشته و اهداف جدیدی را جهت تهیه دارو فراهم نماید. این تغییرات مسیر موالونات بسته به بیس‌فسفوناتی که مورد مطالعه قرار گرفته است، متفاوت هستند (فقط آمینوبیس‌فسفونات‌ها دارای این خاصیت هستند) و احتمال دارد، علت برخی از اختلافات موجود در اثرات بالینی آنها بر روی هومئوستاز مواد معدنی استخوان باشد.

لذا به جز ایجاد نقص در تشکیل مواد معدنی (آن هم با دوزهای بالاتر از حد مورد قبول از اتیدرونات) و تحریک معده (با بیس فسفونات‌های خوراکی)، این داروها در دوزهای توصیه شده به‌طور قابل ملاحظه‌ای عاری از آثار جانبی هستند. تحریک مری را می‌توان با مصرف دارو به همراه یک لیوان پر از آب و باقی‌ماندن به حالت عمودی برای ۳۰ دقیقه و یا با مصرف اشکال وریدی این ترکیبات به حداقل رساند. از دیگر عوارض، اوستئونکروز فک مورد توجه قرار گرفته است، اما در بیمارانی که دوزهای معمول بیس‌فسفونات دریافت می‌کنند، نادر است (شاید ۱ در ۱۰۰ هزار بیمار در سال)، هر چند این عارضه در دوزهای داخل وریدی زولدرونات که برای کنترل متاستاز استخوانی و هیپرکلسمی ایجاد شده در سرطان به کار می‌رود، بسیار شایع‌تر است. اخیراً نگرانی‌ها در مورد سرکوب سوخت و ساز استخوانی افزایش یافته و گزارش موردی از شکستگی‌های غیرمعمول استخوان ران در افرادی که مصرف طولانی مدت بیس‌فسفونات داشته‌اند افزایش یافته است. این عوارض به نظر بسیار نادر است اما با استئونکروز یک قابل مقایسه می‌باشد که سبب تقویت مجوز جهت تجویز آن دارو پس از ۵ سال از درمان می‌شود.

دنوسوماب

دنوسوماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی است که به RANKL متصل شده و عملکرد آن را مهار می‌کند. همانگونه که پیش‌تر عنوان شد RANKL توسط استئوبلاست‌ها تولید می‌شود. این ماده استئوکلاستوژنز ناشی از RANKL را تحریک می‌کند. گیرنده RANKL در استئوکلاست‌ها و پیش سازهای استئوکلاست حضور دارند. دنوسوماب با تداخل در عملکرد RANKL تشکیل و فعالیت استئوکلاست را مهار می‌کند. این دارو حداقل به اندازه قویترین بیس‌فسفونات‌ها در مهار جذب استخوانی مؤثر بوده و اخیراً به منظور استئوپروز ناشی از برخی سرطان‌ها (پروستات و پستان) و پس از قاعدگی استفاده می‌شود. دنوسوماب هر ۶ ماه و بصورت زیرجلدی مصرف می‌شود که از اثرات جانبی گوارشی پیشگیری می‌کند. این دارو به خوبی تحمل می‌شود اما دو نگرانی وجود دارد، اول اینکه تعدادی از سلول‌ها در دستگاه ایمنی RANKL را تولید و بیان می‌کنند که به همین دلیل با مصرف این دارو خطر بروز برخی عفونت‌ها افزایش می‌یابد و دوم اینکه به علّت سرکوب جذب و بازجذب استخوانی توسط دنوسوماب، این دارو نیز همچون بیسفوسفونات‌ها سبب نکروز استخوانی فک و شکستگی‌های استخوان فمور می‌شود. اگرچه این پدیده هنوز در کارآزمایی‌های بالینی صورت پذیرفته توسط FDA گزارش نشده است که سبب تأیید این دارو می‌شود. سوم دنوموماب می‌تواند منجر به هایپرکالسمی گذرا بویژه در بیماران با کاهش توده استخوانی (و گرسنگی استخوانی) یا مکانیسم تنظیمی کلیسمی نظیر بیماری کلیوی یا کمبود ویتامین D شود.

مقلدهای کلسیم

سیناکلست[2]، اولین عضو از دسته داروهایی است که گیرنده حس‌گر کلسیم (CsR) را فعال می‌کنند. CsR گسترش وسیعی دارد، اما بیشترین غلظت آن در غده پاراتیروئید است. سیناکلست ترشح PTH را با فعال نمودن CaSR غده پاراتیروئید مهار می‌کند و برای درمان هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در بیماری مزمن کلیوی و درمان کارسینوم پاراتیروئید تأیید شده است. آنتاگونیست‌های CaSR نیز در حال ساخته شدن هستند و می‌توانند در هایپر پاراتیروئیدیسم و یا تحریک ترشح PTH در درمان استئوپروز مفید باشند.

پلیکامایسین (میترامایسین[3])

پلیکامایسین[4]، آنتی‌بیوتیک کشنده سلولی است (فصل ۵۴ را ببینید) که به‌طور بالینی برای درمان دو اختلال متابولیسم معدنی استخوان یعنی بیماری پاژه و هیپرکلسمی مورد استفاده قرار گرفته است. خصلت‌های کشندگی دارو ناشی از اتصال آن به DNA و تداخل با ساخت RNA است. دلایل کارایی پلیکامایسین

1- Amino bisphosphonate
2- Cinacalcet
3- Mithramycin
4- Plicamycin

در درمان بیماری پایه و هیپرکلسمی نامشخص است اما ممکن است به علت نیاز برای ساخت پروتئین به‌منظور برقراری و حفظ جذب استخوان باشد. مقادیر مورد نیاز برای درمان بیماری پاژه و هیپرکلسمی ۰/۱ مقدار لازم برای رسیدن به اثرات کشندگی سلولی است. با ساخت سایر داروهای کمتر سمی برای استفاده بدین منظور، کاربردهای بالینی پلیکامایسین بسیار محدود شده است.

مدرهای تیازیدها

شیمی و فارماکولوژی خانواده تیازید در فصل ۱۵ توضیح داده شده است. کاربرد اصلی تیازیدها در درمان اختلالات معدنی استخوان کاهش ترشح کلسیم از کلیه است. تیازیدها ممکن است سبب افزایش کارایی PTH در تحریک جذب کلسیم از لوله‌های کلیوی شوند و یا روی بازجذب کلسیم ثانویه به افزایش بازجذب سدیم در لوله‌های پیچیده نزدیک اثر بگذارند. در لوله پیچیده دور، تیازیدها سبب مهار بازجذب سدیم در سطح لوله و افزایش تبادل کلسیم ـ سدیم در غشای قاعده‌ای جانبی شده و از این رو بازجذب کلسیم به خون را در این موضع افزایش می‌دهد (شکل ۴-۱۵). تیازیدها در کاهش هیپرکلسیوری و بروز تشکیل سنگ ادراری در افرادی که هیپرکلسیوری مخفی دارند، کارایی اثبات شده‌ای دارند. بخشی از کارآیی آنها در کاهش تولید سنگ ممکن است بر توانایی آن‌ها در کاهش ترشح اگزالات ادراری و افزایش سطوح منیزیوم و روی ادرار (هر دو سبب مهار تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیم می‌شوند) دلالت داشته باشد.

فلوراید

اثر فلوراید، در پیشگیری از پوسیدگی دندان اثبات شده است و برای درمان پوکی استخوان تحت بررسی است. هر دو کاربرد درمانی، با توجه به مشاهدات اپیدمیولوژیک صورت گرفته‌اند که حاکی از کمتر بودن موارد پوسیدگی دندان و شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان مهره‌ها، در افراد ساکن در مناطقی است که آب آشامیدنی آنها به طور طبیعی دارای ۱-۲ppm فلوئور بوده است. فلوئور در استخوان و دندان‌ها تجمع می‌یابد و موجب تثبیت بلورهای هیدروکسی آپاتیت می‌شود. چنین مکانیسمی توصیه‌کننده اثر فلوئور در افزایش مقاومت دندان در مقابل پوسیدگی است، ولی قادر به توضیح رشد جدید استخوان نیست.

به نظر می‌رسد فلوراید موجود در آب آشامیدنی مؤثرترین راه پیشگیری از پوسیدگی دندان باشد؛ البته اگر قبل از رویش دندان‌های دایمی به میزان کافی در آن وجود داشته باشد. غلظت مطلوب آن در آب آشامیدنی ۰/۵-۱ppm است. مصرف موضعی اگر قبل از رویش دندان‌ها باشد، بیشترین تأثیر را دارد. بعد از رویش و تکامل دندان‌های دایمی، مصرف فلوراید دارای اثر کمتری است. فلوراید اضافی در آب آشامیدنی به میزان بیش از ۱ppm منجر به منقوط شدن مینای دندان می‌شود.

به‌علت عدم‌تأثیر داروهای تحریک‌کننده رشد جدید استخوان در بیماران مبتلا به پوکی استخوان، فلوراید در درمان این اختلال مورد آزمون قرار گرفته است (پوکی استخوان در ادامه را ببینید). نتایج مطالعات قدیمی‌تر نشان می‌دهد که فلوراید به تنهایی و بدون مکمل کافی کلسیم سبب نرمی استخوان (استئومالاسی) می‌شود. مطالعاتی که به تازگی انجام شده و در آنها مکمل کلسیم کافی بوده است، بر بهبود تعادل کلسیم و افزایش ماده معدنی استخوان و حجم ترابکولار استخوان دلالت داشته‌اند. با وجود این اثرات بارز فلوراید بر توده استخوانی، مطالعات بالینی در اثبات کاهش قابل اعتماد شکستگی موفق نبوده‌اند و برخی از مطالعات بیانگر افزایش میزان شکستگی است. در حال حاضر، فلوراید برای درمان پوکی استخوان توسط سازمان غذا و دارو (FDA) تأیید نشده است. عوارض جانبی مشاهده شده ناشی از اثرات فلور در استخوان شامل تهوع، استفراغ، از دست دادن خون ناشی از مشکلات گوارشی، آترالژی و آرتریت می‌باشد. این عوارض سبب کاهش دوز دارو توسط پزشک و یا توصیه تجویز فلوراید به همراه غذا می‌شود.

استرونتیوم رانلات[1]

استرونتیوم رانلات از دو اتم استرونیتوم که به یک یون ارگانیک و اسید رانلیک متصل می‌شود تشکیل شده که به دو اتم استرونتیوم متصل می‌باشند. هر چند این دارو هنوز برای استفاده در آمریکا مورد تأیید قرار نگرفته، ولی در اروپا برای درمان اوستئوپروز استفاده می‌شود. استرونتیوم رانلات در حالی که باعث پیشرفت آپوپتوز اوستئوکلاست‌ها می‌گردد، تمایز آنها را مهار کرده و در نهایت باعث مهار خوردگی استخوان می‌شود. در همین حال استرونتیوم رانلات باعث پیشبرد تشکیل استخوان می‌گردد. برخلاف بیس‌فسفونات‌ها، دنوسوماب و تری‌پاراتید، این دارو مارکرهای تشکیل استخوان را افزایش داده در حالی که باعث

1- Strontium ranelate

کاهش مارکرهای خوردگی استخوان می‌شود. آزمایش‌های بالینی وسیع، کارایی آن را در افزایش تراکم معدنی استخوان و کاهش شکستگی‌های فقرات و هیپ نشان داده است. گزارش‌های مسمومیت مشابه با موارد دارونما است.

■ فارماکولوژی بالینی

بیماران مبتلا به اختلالات هموستاز معدنی استخوان، بیشتر دچار اختلالات سطوح سرمی یا ادراری (یا هر دو مورد) کلسیم هستند که بیشتر با سطوح غیرطبیعی فسفات سرم نیز همراه می‌باشد. غلظت‌های غیرطبیعی مواد معدنی هستند. ممکن است خود سبب علایمی شود که نیازمند درمان فوری (مانند اغما در هیپرکلسمی بدخیم، تتانی در هیپوکلسمی). چنین اختلالاتی به طور شایعتر با مشکلات زمینه‌ای در تنظیم کننده‌های هورمونی (نظیر هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه)، پاسخ بافت هدف (نظیر بیماری مزمن کلیوی) یا سوءمصرف دارویی (نظیر مسمومیت با ویتامین D) همراه هستند. در چنین مواردی، درمان بیماری زمینه‌ای، اولویت مهم‌تری قلمداد می‌شود.

از آنجا که استخوان و کلیه نقش اصلی را در هموستاز معدنی استخوان ایفا می‌کنند، شرایطی که سبب تغییر هموستاز معدنی استخوان می‌شوند، معمولاً به طور ثانویه یک یا هر دوی این بافت‌ها را درگیر می‌کند. اثرات سوء بر استخوان‌ها می‌تواند به پوکی استخوان (از دست رفتن غیرطبیعی استخوان؛ طبیعی باقی ماندن بافت استخوان)، نرمی استخوان (تشکیل غیرطبیعی استخوان به علت معدنی‌شدن ناقص)، یا فیبروز اوستئیت (جذب بیش از حد استخوان با جایگزینی حفرات و مغز استخوان با بافت لیفی) بینجامد. شاخص‌های بیوشیمیایی درگیری اسکلت، شامل تغییراتی در سطوح سرمی ایزوآنزیم‌های اسکلتی آلکالین فسفاتاز، استئوکلسین ترمینال C و N، پروپپتید تیپ I کلاژن (در پاسخ به فعالیت استئوبلاست‌ها) و سطوح ادراری و سرمی اسید فسفاتاز مقاوم به تارتارات و محصولات حاصل از تجزیه کلاژن (در پاسخ به فعالیت استئوکلاست‌ها) می‌باشد. هنگامی که حاصل ضرب تولید کلسیم در فسفات به حدی برسد که در آن کلسیفیکاسیون نابجا (نفروکلسینوز) رخ می‌دهد یا هنگامی که حاصل ضرب تولید کلسیم در اگزالات (یا فسفات) در ادرار به حد فوق اشباع برسد، کلیه‌ها درگیر شده و نفرولیتیازیس رخ می‌دهد. شاخص‌های زودرس چنین درگیری شامل پرادراری، شب‌ادراری و عدم تغلیظ ادرار است. شواهد رادیولوژیک نفروکلسینوز و سنگ همواره تا مراحل دیررس دیده نمی‌شود. درجهٔ پیشرفت نارسایی کلیوی را می‌توان با پایش کاهش پاکسازی کراتینین دنبال نمود. از طرف دیگر، می‌توان بیماری مزمن کلیوی را علت اصلی بیماری استخوانی فرض نمود، چرا که نسبت کلسیم و فسفات تغییر کرده، تولید $1,25(OH)_2D$ کاهش می‌یابد و هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه رخ می‌دهد.

سطوح غیر طبیعی کلسیم و فسفات در سرم

هیپرکلسمی

هیپرکلسمی سبب سرکوب دستگاه عصبی مرکزی شده، به اغما می‌انجامد و به طور بالقوه کشنده است. علل اصلی هیپرکلسمی (بجز درمان با تیازیدها)، هیپرپاراتیروئیدیسم و سرطان با همراهی یا بدون همراهی با متاستاز استخوانی می‌باشد. علل کمتر شایع هیپرویتامینوز D، سارکوئیدوز، تیروتوکسیکوز، سندرم شیر ـ قلیا، نارسایی فوق‌کلیوی و عدم تحرک است. به استثنای هیپرویتامینوز D، سایر علل به‌ندرت سبب کاهش شدید سطوح کلسیم سرمی در حد نیاز به اقدام اورژانس می‌شوند. رویکردهای متعددی برای درمان بحران هیپرکلسمی به‌کار می‌روند.

دیورز سالین

اگر هیپرکلسمی آنقدر شدید باشد که سبب ایجاد علایم شود، کاهش فوری سطوح کلسیم لازم است. گام‌های اول شامل رهیدراسیون با سالین و دیورز با فورسماید است، البته کارایی فورزماید در این مقوله اثبات نشده است و به نظر می‌رسد که این دارو از ردهٔ درمان در این شرایط، خارج شود. اغلب بیماران دچار هیپرکلسمی شدید، دارای ازوتمی پیش‌کلیوی به علت دهیدراسیون هستند که مانع آن می‌شود که کلیه با دفع کلسیم بیشتر در ادرار، افزایش کلسیم سرم را جبران کند. بنابراین، تجویز اولیه ۵۰۰–۱۰۰۰mL/h سالین، دهیدراسیون را برطرف کرده و سبب برقراری جریان ادرار می‌شود که خود سطح کلسیم سرم را کاهش می‌دهد. افزودن یک مدر مؤثر بر قوس هنله نظیر فورسماید به دنبال رهیدراسیون، نه تنها جریان ادراری را برقرار می‌کند، بلکه از بازجذب کلسیم در شاخه صعودی قوس هنله جلوگیری می‌کند (فصل ۱۵ را ببینید). پایش فشار ورید مرکزی در پیش‌بینی ایجاد نارسایی قلبی و ادم ریوی در افراد مستعد، حایز اهمیت است. در بسیاری از بیماران، دیورز سالین برای کاهش سطوح کلسیم سرمی در حدی که تشخیص قطعی‌تر و درمان بیماری زمینه‌ای مقدور گردد، کفایت می‌کند. در غیر این صورت و

یا در شرایطی که درمان طبی طولانی‌تری لازم است، از داروهای زیر به ترتیب اولویت استفاده می‌شود.

بیس‌فسفونات‌ها

انفوزیون **پامیدرونات** ۹۰mg–۶۰ در مدت ۴–۲ ساعت و زولدرونات، ۴mg طی مدت حداقل ۱۵ دقیقه، برای درمان هیپرکلسمی در موارد بدخیمی تأیید شده و تا حد زیادی جای داروی کمتر مؤثر اتیدرونات را در چنین شرایطی گرفته است. اثرات دارویی بیس‌فسفونات‌ها همواره تا چند هفته باقی می‌ماند اما می‌توان درمان را در صورت لزوم و در صورتی که عملکرد کلیوی مختل نشده باشد، با فواصل ۷ روزه تکرار کرد. برخی بیماران پس از انفوزیون اولیه دچار علایم خودمحدود آنفلوانزا می‌شود. اما به‌طور کلی انفوزیون‌های بعدی این اثرات جانبی را ندارد. مقادیر مکرر این داروها با زوال عملکرد کلیوی و نکروز استخوانی فک همراه بوده است، البته این عوارض سوء، نادرند.

کلسی‌تونین

فواید کلسی‌تونین به عنوان درمان کمکی در بسیاری از بیماران اثبات شده است. کلسی‌تونین خود به ندرت می‌تواند کلسیم خون را به میزان طبیعی برگرداند، ولی گاهی نیز مقاومت بروز می‌نماید. گرچه فقدان عوارض آن موجب تجویز دوزهای بالا (۲۰۰ واحد MRC یا بیشتر) از آن شده است. اثر آن روی کلسیم سرم طی ۶–۴ ساعت مشاهده می‌شود و ۱۰–۶ ساعت به طول می‌انجامد. کلسیمار[1] (کلسی‌تونین ماهی سالمون) برای مصرف تزریقی و افشانه بینی در دسترس است.

نیترات گالیم[2]

نیترات گالیم توسط FDA برای کنترل هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی تأیید شده است. این دارو باعث مهار تخریب استخوان می‌شود. دوز ۲۰۰ mg/m^2 میلی‌گرم به ازای هر متر مربع بدن در هر روز به صورت انفوزیون وریدی با دکستروز ۵٪ به مدت ۵ روز داده می‌شود که در کاهش کلسیم سرم در بیماران سرطانی بر کلسی‌تونین ارجح است. به علت عوارض نفرونی بالقوه، بیماران باید به خوبی هیدراته شوند و برون‌ده کلیوی خوبی قبل از شروع انفوزیون داشته باشند.

پلیکامایسین (میترامایسین)

پلیکامایسین (میترامایسین) به دلیل عوارض، انتخاب اول درمان هیپرکلسمی نیست. در صورتی که بقیه درمان‌ها با شکست مواجه شوند، ۲۵–۵۰mg/kg به صورت داخل وریدی داده می‌شود و معمولاً سطح کلسیم سرم در عرض ۴۸–۲۴ ساعت کاهش می‌یابد. این اثر برای چندین روز باقی می‌ماند. اگر لازم باشد این دوز را می‌توان تکرار کرد. خطرناک‌ترین عارضه جانبی، ترومبوسیتوپنی ناگهانی و متعاقب آن هموراژی است. عوارض کبدی و کلیوی نیز می‌تواند روی دهد. هیپوکلسمی، تهوع و استفراغ ممکن است باعث محدودیت درمان شود. استفاده از این دارو باید همراه با کنترل دقیق شمار پلاکت‌ها و عملکرد کبدی و کلیوی و سطح کلسیم سرم انجام گیرد.

فسفات

تجویز فسفات داخل وریدی احتمالاً سریع‌ترین و مطمئن‌ترین راه برای کاهش کلسیم سرم است، اما اگر به طور مناسب انجام نگیرد، عمل خطرناکی است. فسفات داخل وریدی باید تنها در صورت شکست روش‌های دیگر درمانی (بیس‌فسفونات‌ها، کلسی‌تونین و دیورز سالین) برای کنترل هیپرکلسمی به کار رود. فسفات باید به آرامی تجویز شود (۵۰mmol یا ۱/۵g فسفر عنصری طی ۸–۶ ساعت) و سپس بعد از حذف نشانه‌های هیپرکلسمی بیمار به سمت فسفات خوراکی سوق داده شود. (۱–۲g/d فسفر عنصری به صورت یکی از نمک‌های آن). خطرات درمان وریدی با فسفات شامل هیپوکلسمی ناگهانی، کلسیفیکاسیون نابجا، نارسایی حاد کلیوی و کاهش فشارخون است. تجویز فسفات خوراکی نیز اگر با کنترل دقیق سطوح سرمی کلسیم و فسفات همراه نباشد، می‌تواند به کلسیفیکاسیون نابجا و نارسایی کلیوی بیانجامد اما خطر آن کمتر و زمان بروز آن دیرتر است. فسفات به شکل‌های خوراکی و داخل وریدی به صورت نمک سدیم یا پتاسیم در دسترس است. مقادیر مورد نیاز برای تهیه ۱g فسفات عنصری به شرح زیر است:

داخل وریدی:

۴۰mL: In-Phos؛ یا ۱۵mL: Hyper-Phos-k

خوراکی:

۶/۲mL: Fleet Phospho-Soda؛ یا

۳۰۰mL: Neutra-Phos؛ یا

K-phos-Neutral، ۴ قرص

گلوکوکورتیکوئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها، نقش مشخصی در درمان فوری هیپرکلسمی

1- Calcimar

2- Gallium nitrate

ندارند. گرچه هیپرکلسمی مزمن ناشی از سارکوئیدوز، عوارض ویتامین D و سرطان‌های مهم، طی چندین روز گلوکوکورتیکوئید درمانی به آن پاسخ می‌دهند. پردنیزون معمولاً در دوزهای خوراکی ۳۰-۶۰mg/d، استفاده می‌شود، گرچه دوزهای مساوی از سایر گلوکوکورتیکوئیدها نیز مؤثر هستند. در هر حال اساس مصرف گلوکوکورتیکوئیدها در این بیماری‌ها فرق می‌کند. هیپرکلسمی ناشی از سارکوئیدوز که به طور ثانویه ناشی از تولید $1,25(OH)_2D$ است، احتمالاً ناشی از خود بافت سارکوئیدی است. گلوکوکورتیکوئید درمانی مستقیماً روی کاهش بافت سارکوئیدی و در نتیجه برگرداندن سطوح کلسیم $1,25(OH)_2D$ به حالت طبیعی مؤثر است. درمان هیپرویتامینوز D با گلوکوکورتیکوئیدها احتمالاً به طور مشخص متابولیسم ویتامین D را تغییر نمی‌دهد، اما تصور می‌شود ناقل روده‌ای کلسیم با واسطه ویتامین D را کاهش دهد. عمل گلوکوکورتیکوئیدها در کاهش تخریب استخوان به واسطه ویتامین D مشخص نشده است. اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر هیپرکلسمی ناشی از سرطان احتمالاً دو برابر است. بدخیمی‌ها بهترین پاسخ را به گلوکوکورتیکوئیدها می‌دهند (یعنی، مولتیپل میلوما و بیماری‌های وابسته به تکثیر لنف) و حساس به عمل لیتیک گلوکوکورتیکوئیدها هستند. بنابراین بخشی از این اثر ممکن است مربوط به کاهش توده و فعالیت تومور باشد. گلوکوکورتیکوئیدها نیز موجب مهار ترشح یا اثر سیتوکین‌هایی می‌شوند که از مولتیپل میلوما و سرطان‌های وابسته، آزاد می‌گردند و تحلیل استخوان با استئوکلاست‌ها را تحریک می‌کنند. سایر علل هیپرکلسمی، بالاخص هیپرپاراتیروئیدی اولیه، به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ نمی‌دهند.

هیپوکلسمی

ویژگی‌های مهم هیپوکلسمی، کزاز عصبی ـ عضلانی، پاراستزی، اسپاسم حنجره، کرامپ‌های عضلانی و تشنج است. علل مهم هیپوکلسمی در بزرگسالان، هیپوپاراتیروئیدی، کمبود ویتامین D، بیماری مزمن کلیوی و سوء جذب است. هاپیوکلسمی نیز می‌تواند ناشی از انفوزیون بیس‌فسفونات‌های قدرتمند و دنوسوماب مورد استفاده در استئوپروز باشد این پدیده به‌جز در شرایطی که بیمار در ابتدای انفوزیون در شرایط هیپوکالمیک باشد نادر است. هیپوکلسمی نوزادی اختلال شایعی است که معمولاً بدون درمان بهبود می‌یابد. نقش PTH، ویتامین D و کلسی‌تونین در این سندرم جنینی تحت بررسی است. انفوزیون‌های بالای خون سیتراته می‌تواند موجب هیپوکلسمی شود که به علت تشکیل کمپلکس‌های سیترات کلسیم است. کلسیم و ویتامین D (یا متابولیت‌های آن) ارکان درمان هیپوکلسیمی هستند.

کلسیم

تعدادی از فرآورده‌های کلسیمی، برای مصارف وریدی، عضلانی و خوراکی در دسترس هستند. کلسیم گلوسپتات[1] (۰/۹mEq/mL)، کلسیم گلوکونات[2] (۰/۴۵mEqCa/mL) و کلسیم کلراید (۰/۶۸-۱/۳۶mEqCa/mL)، برای درمان وریدی در دسترس هستند. کلسیم گلوکونات ارجح است، چون اثرات تحریک وریدی کمتری دارد. فرآورده‌های خوراکی شامل کلسیم کربنات (۴۰٪ کلسیم)، کلسیم لاکتات (۱۳٪ کلسیم)، کلسیم فسفات (۲۵٪ کلسیم) و کلسیم سیترات (۲۱٪ کلسیم) هستند. کلسیم کربنات به علت درصد بالای کلسیم، سهولت دسترسی، هزینه کم و ویژگی اسیدی بودن آن به‌عنوان فرآورده انتخابی به شمار می‌رود. در بیماران مبتلا به آکلریدی، کلسیم کربنات باید همراه غذا داده شود تا جذب بیشتری داشته باشد، یا بیمار را باید به سمت مصرف کلسیم سیترات سوق داد، که به هر حال جذب بهتری داشته باشد. ترکیب ویتامین D و کلسیم نیز در دسترس است، اما درمان در افراد خاص و بیماری‌های خاص باید با مقادیر معینی مصرف شود که به دلیل ثابت بودن دوز این ترکیبات، این امر میسر نمی‌گردد.

درمان علایم شدید هیپوکلسمی را می‌توان با انفوزیون آهسته ۵-۲۰mL کلسیم گلوکونات ۱۰٪ انجام داد. انفوزیون سریع می‌تواند منجر به آریتمی شود. هیپوکلسمی با شدت کمتر بهتر است با فرم‌های خوراکی درمان شود که نزدیک به نیازمند ۴۰۰-۱۲۰۰mg/d کلسیم عنصری معادل ۱-۳g/d کربنات کلسیم، است. دوز مربوطه باید برای پیشگیری از هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری، تعدیل شود.

ویتامین D

وقتی سرعت عمل لازم باشد، $1,25(OH)_2D_3$ (کلسی‌تریول)، ۰/۲۵-۱mcg/d، حساس‌ترین متابولیت ویتامین D است، چون قادر است کلسیم سرم را در عرض ۴۸-۲۴ ساعت افزایش دهد. کلسی‌تریول فسفات سرم را نیز افزایش می‌دهد، هر چند این اثر معمولاً به زودی در درمان‌ها دیده نمی‌شود. اثرات ترکیب کلسی‌تریول و سایر متابولیت‌های ویتامین D و آنالوگ‌های آنها که هم روی میزان کلسیم و هم فسفر سرم اثر می‌گذارند، ویژه

1- Calcium gluceptate
2- Calcium gluconate

برای جلوگیری از کلسیفیه‌شدن نابجا (ثانویه به افزایش سطح سرمی بالای کلسیم فسفر) باید طی درمان با این داروها به دقت کنترل شود. چون انتخاب متابولیت مناسب ویتامین D یا آنالوگ آن در درمان درازمدت به بیماری‌های زمینه‌ای بستگی دارد. بحث کامل‌تر در مورد درمان با ویتامین D در سر فصل‌های مربوط به بیماری‌های خاص مطرح می‌شود.

هیپرفسفاتمی

هیپرفسفاتمی مشکلی شایع در نارسایی کلیوی است، اما در تمام انواع هیپوپاراتیروئیدی (ایدیوپاتیک، ناشی از جراحی و هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب)، عوارض ویتامین D و سندرم نادر کلسینوز توموری (معمولاً ناشی از فعالیت بیولوژیک ناکافی FGF23) یافت می‌شود. درمان فوری هیپرفسفاتمی به‌ندرت لازم است، اما می‌تواند توسط دیالیز یا انفوزیون‌های گلوکز و انسولین میسر شود. عمدتاً، کنترل هیپرفسفاتمی شامل محدودکردن فسفات در رژیم غذایی به علاوهٔ مصرف ژل‌های متصل به فسفات تحت عنوان **سولامر**[1] یا لانتاروم کربنات و مکمل‌های کلسیم است. به علت توانایی بالقوه ایجاد بیماری استخوانی مرتبط با آلومینیوم، آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم باید به‌ندرت و تنها هنگامی مصرف شوند که سایر روش‌ها قادر به کنترل هیپرفسفاتمی نباشند. در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن کلیوی تمایل به مصرف مقادیر زیاد کلسیم به منظور کنترل هیپرفسفاتمی کمتر شده زیرا خطر بروز کالسیفیکاسیون‌های نابه‌جا بیشتر است.

هیپوفسفاتمی

هیپوفسفاتمی با شرایط مختلفی مرتبط است شامل هیپرپاراتیروئیدی اولیه، کمبود ویتامین D، هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک راشیتیسم هیپوفسفاتمیک وابسته به کروموزوم X و اتوزومال غالب، اوستئومالاسی القا شده با تومور، سایر اشکال مختلف از دست‌دادن فسفات از کلیه (مثل سندرم فانکونی)، مصرف بیش‌ازحد مواد متصل‌شونده به فسفات و تغذیه وریدی ناکافی از فسفات است. هیپوفسفاتمی حاد ممکن است منجر به کاهش سطح فسفات‌های آلی پر انرژی در داخل سلول (مانند ATP) شود. با انتقال اکسیژن از هموگلوبین به بافت از راه کاهش سطح ۲و۳- دی فسفوگلیسرات تداخل ایجاد کرده و موجب رابدومیولیز گردد. با این وجود، اثرات حاد بالینی ناشی از هیپوفسفاتمی به‌ندرت مشاهده می‌شود و معمولاً نیاز به اورژانس ندارد. اثرات دراز مدت هیپوفسفاتمی شامل ضعف عضلات پروگزیمال و معدنی‌سازی غیرطبیعی استخوان (استئومالاسی) است. بنابراین از درمان هیپوفسفاتمی باید طی سایر وضعیت‌ها خودداری نمود و درمان تنها به مواردی مثل فرم‌های مختلف ریکتز هیپوفسفاتمیک (که از علایم اصلی بیماری است) محدود شود. اشکال خوراکی فسفات برای مصرف در دسترس می‌باشد که در انتهای مبحث هیپرکلسمی آمده است.

اختلالات ویژه شامل هورمون‌های تنظیم‌کننده مواد معدنی استخوان

هیپرپاراتیروئیدی اولیه

این بیماری به نسبت شایع، در صورتی که با علایم هیپرکلسمی شدید همراه شود، به بهترین وجه با جراحی درمان می‌شود. فسفات و بیس‌فسفونات‌های خوراکی مورد بررسی قرار گرفته‌اند اما قابل توصیه نیستند. بیماران بدون علامت دچار بیماری خفیف، غالباً بدتر نمی‌شوند و می‌توان آنها را بدون درمان رها کرد. داروی مقلد کلسیم **سیناکالست** که قبلاً مورد بحث قرار گرفت، برای درمان هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه تأیید شده است و برای درمان هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه تحت کارآزمایی‌های بالینی قرار دارد. اگر تأثیر چنین داروهایی در درمان این عارضه اثبات شود، باید درمان طبی را مدنظر قرار داد. هایپوپاراتیروئیدیسم اولیه اغلب با کاهش سطح 25(OH)D همراه است، که کمبود ویتامین D ملایم را پیشنهاد می‌کند. که ممکن است با افزایش سطح PTH همراه باشد. مکمل‌های ویتامین D در چنین مواردی بی خطر عنوان شده، اما کلسیم بایستی به دقت مانیتور شود.

هیپوپاراتیروئیدیسم

در صورت فقدان PTH (هیپوپاراتیروئیدیسم مخفی یا ناشی از جراحی) یا پاسخ غیرطبیعی بافت هدف به PTH (هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب)، کلسیم سرم افت کرده و فسفات سرم بالا می‌رود. در چنین بیمارانی، معمولاً سطوح $1,25(OH)_2D$ پایین است که احتمالاً به علت فقدان تحریک ناشی از PTH برای تولید $1,25(OH)_2D$ است. استخوانبندی بیماران دچار هیپوپاراتیروئیدیسم مخفی یا ناشی از جراحی

1- Sevelamer

طبیعی است بجز اینکه سرعت بازگردش پایین است. تعدادی از بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب دچار استئوئیت فیبروزا هستند که نشان می‌دهد سطوح طبیعی یا بالای PTH در این دسته از بیماران می‌تواند روی استخوان و نه روی کلیه، اثر کند. افتراق میان هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب و هیپوپاراتیروئیدیسم نهانزاد براساس سطوح طبیعی یا بالای PTH است، اما نقص پاسخ کلیوی (یعنی کاهش ترشح cAMP یا فسفات) در بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب است.

معضل اصلی درمانی حفظ حالت نرموکلسی و نرموفسفاتمی است. ویتامین D (۱۰۰۰۰۰-۲۵۰۰۰ واحد سه بار در هفته) و مکمل‌های رژیمی کلسیم، در گذشته استفاده می‌شد. جایگزینی سریعتر کلسیم سرمی با استفاده از کلسی‌تریول حاصل می‌گردد بسیاری از بیماران درمان شده با ویتامین D، دچار حملات هیپرکلسمی و هایپو کلسیوری می‌شوند. این عارضه در صورتی که به علت مصرف کلسی‌تریول ایجاد شده باشد، نسبت به زمانی که به علت مصرف ویتامین D به وجود آمده باشد، سریعتر با قطع درمان برطرف خواهد شد. این مقوله در بیماری که حملات هیپرکلسمی در وی شایع است، بااهمیت است. PTH با توالی کامل (Natpara) در درمان هایپوپاراتیروئیدیسم و در کارآزمایی فاز ۳ جهت کاهش دوزهای بالای کلسیم و با خطر پایین هایپرکلسیوری مصرف می‌شود. این دارو توسط FDA تأیید شده است.

کمبود یا عدم کفایت ویتامین D تغذیه‌ای

با توجه به اینکه ویتامین D تنها مسؤول متابولیسم استخوان و مواد معدنی نبوده و بر انواع وسیعی از سلول‌ها عمل می‌کند، این تصور که سطوح ویتامین D برای سلامتی مناسب ضروری است، تحت بررسی دوباره قرار دارد. سطح ۲۵- هیدروکسی D بالای ۱۰ng/mL برای پیشگیری از راشیتیسم و اوستئومالاسی ضروری است. هر چند، برخی اطلاعات اپیدمیولوژیک معتبر و مطالعات آینده‌نگر معتقدند سطوحی بالاتر (مثلاً ۳۰ng/mL-۲۰) برای بهترین وضعیت جذب کلسیم روده‌ای، بهترین شرایط تأمین و نگهداری تودهٔ استخوانی، کاهش افتادن‌ها و شکستگی‌ها و پیشگیری از گسترهٔ وسیعی از بیماری‌ها مثل دیابت شیرین، هیپرپاراتیروئیدیسم، بیماری‌های خودایمنی و سرطان مورد نیاز است. اما به هر حال یک بررسی کارشناسی در انستیتو پزشکی (IOM)[1] به تازگی توصیه کرده که سطح ۲۰ng/mL (۵۰nM) برای ۹۷/۵ درصد از جمعیت کفایت می‌کند اگرچه که تا میزان ۵۰ng/mL (۱۲۵nM) بی‌خطر در نظر گرفته می‌شود. در افراد بین سنین ۷۰-۱۰ به نظر می‌رسد ۶۰۰ واحد ویتامین برای رسیدن به این هدف کفایت کند. اگرچه که تا مقادیر ۴۰۰۰ واحد ویتامین D هم بی‌خطر در نظر گرفته می‌شود. این توصیه‌ها بر مبنای اطلاعات تصادفی به‌دست آمده از کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده با دارونما (RCT)[2] که افتادگی و شکستگی را بررسی می‌کند، به‌دست می‌آید. این توصیه‌ها در مورد محدوده‌های بالائی و پائینی ویتامین D توصیه می‌شود. و جامعه محققین آندوکرینولوژی توصیه می‌کنند که دوز ۳۰ng/mL نسبت به محدوده‌های کم بسیار مناسبت‌تر هستند. علاوه بر آن بررسی‌های بیشتر جهت کسب اطلاعات بالینی در RCT_s به ویژه برای مواقع که بیماری غیر اسکلتی وجود دارد مناسب است. راهنمای IOM حداقل در مورد سطوح پائین ویتامین D به نظر نمی‌رسد که بتواند کمبود ویتامین D را در افراد مبتلا به چاقی، محدودیت مواجهه با نور خورشید یا سوءجذب‌ها مرتفع کند. کمبود یا عدم کفایت ویتامین D می‌توان با دوز بالا ۱۰۰۰-۴۰۰۰IU/d یا ۵۰۰۰۰IU/Wk برای چندین هفته هم در مورد ویتامین D_2 یا D_3) مصرف کنند. سایر متابولیت‌های ویتامین D تجویز نمی‌شود با توجه به اینکه نیمه عمر ویتامین D_3 در خون بیش از ویتامین D_2 است، مزیت‌هایی در کاربرد ویتامین D_3 نسبت به مکمل ویتامین D_2 وجود ندارد، که اگرچه بصورت تجویز روزانه یا هفتگی تجویز می‌شود این تفاوت‌ها تأثیر گذار است. این رژیم می‌تواند حاوی مقادیر کافی کلسیم، در بررسی در چندین مطالعه بوده، که بیانگر اثرات سینرژیت بین کلسیم و ویتامین D می‌شود.

بیماری مزمن کلیوی

اختلال عمده بیماری کلیوی مزمنی که بر هموستاز معدنی استخوان اثر می‌گذارند، کمبود $1,25(OH)_2D$، احتباس فسفات (با کاهش سطح کلسیم یونیزه) که از پاسخ غده پاراتیروئید به کاهش سطح کلسیم یونیزه سرم ناشی شده و کاهش سطوح $1,25(OH)_2D$ و FGF23 در این نوع اختلال افزایش می‌یابد که علت آن افزایش فسفات می‌باشد و این پدیده می‌تواند سبب کاهش بیشتر در تولید $1,25(OH)_2D$ توسط کلیه شود و هیپرپاراتیروئیدیسم ناشی از آن است. با نقص در تولید $1,25(OH)_2D$، کلسیم کمتری از روده جذب می‌شود و استخوان

1- Institue of Medicine (IOM)
2- Randomized Placebo Controlled Clinical Trial (RCT)

تحت اثر PTH کمتر تخریب می‌شود. در نتیجه معمولاً هیپوکلسمی رخ می‌دهد که به ایجاد هیپرپاراتیروئیدیسم منتهی می‌شود. استخوان ترکیبی از نرمی استخوان و استئیت فیبروزا را نشان می‌دهد.

برخلاف نرمی استخوان که در بیماری مزمن کلیوی شایعتر است، برخی بیماران ممکن است به دو علت دیگر (علاوه بر درمان با کلسیم) دچار هیپرکلسمی شوند. علت شایع‌تر هیپرکلسمی پدیدآمدن هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه شدید (که گاهی ثالثیه نامیده می‌شود) است. در چنین مواردی سطح PTH خون بسیار بالاست. آلکالین فسفاتاز سرم نیز تمایل به افزایش دارد. درمان بیشتر به پاراتیروئیدکتومی نیاز دارد. حالتی که کمتر شیوع دارد و منجر به هیپرکلسمی می‌شود. پیشرفت یک نوع بیماری استخوانی است که خود را به صورت کاهش در فعالیت سلول استخوانی و از دست‌رفتن عملکرد بافری کلسیم در استخوان (بیماری ناپویای استخوان[1]) نشان می‌دهد. در غیاب عملکرد کلیه، هر میزان کلسیمی که از روده جذب می‌شود در خون تجمع می‌یابد. بنابراین، این بیماران بسیار به عملکرد هیپرکلسمیک $1,25(OH)_2D$ بسیار حساس هستند. این افراد معمولاً کلسیم سرم بالایی دارند، اما سطوح آلکالین فسفاتاز و PTH آنها طبیعی است. استخوان این بیماران ممکن است محتوای آلومینیوم بالایی داشته باشد به ویژه قبل از معدنی‌شدن که موجب مهار معدنی شدن طبیعی استخوان می‌گردد. این بیماران به برداشتن پاراتیروئید نیز به طور دلخواه جواب نمی‌دهند. دفروکسامین[2]، عامل شلات‌کننده آهن، (فصل ۵۷ را ببینید)، نیز به آلومینیوم متصل می‌شود و در درمان این اختلال به کار می‌رود. گرچه با کاهش در متصل‌کننده‌های فسفات حاوی آلومینیوم، بیشتر موارد بیماری استخوانی ناپویا[3]، با رسوب آلومینیوم همراه نیستند که این امر به سرکوب ترشح PTH نسبت داده شده‌اند.

فرآورده‌های ویتامین D

انتخاب فرآورده‌های ویتامین D، برای بهبود بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت دیالیز، به نوع و وسعت بیماری استخوان و هیپرپاراتیروئیدی بستگی دارد. در افرادی که دچار کمبود ویتامین D یا عدم کفایت آن هستند، باید ابتدا سطح 25(OH)D آنها با تجویز ویتامین D در حد طبیعی (بالای ۳۰-۲۰ ng/mL) نگهداشته شود. $1,25(OH)_2D_3$ (کلسی‌تریول) به سرعت هیپوکلسمی را اصلاح می‌کند و حداقل تا حدی سیر اوستئیت فیبروز هیپرپاراتیروئیدی ثانویه را معکوس می‌سازد. بسیاری از بیماران مبتلا به ضعف عضلانی و درد استخوانی احساس بهبودی می‌کنند.

دو آنالوگ کلسی‌تریول، **دوکسرکلسیفرول**[4] و **پاری‌کلسیتول**[5] در درمان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه ناشی از بیماری مزمن کلیه تأیید شده‌اند (در ژاپن ماکسا کلسیتول [۲۲-اکسا کلستیریول] و فالکلسیتریول [$F6\text{-}1,25(OH)_2D_3$ -۲۷،۲۶] جهت این کاربرد به تأیید رسیده است). مزیت مهم آن‌ها این است که نسبت به کلسی‌تریول، در کاهش PTH، موجب هیپرکلسمی کمتری می‌شوند. مهم‌ترین اعتبار آنها در بیمارانی است که مصرف کلسی‌تریول به طور غیرمنتظره سبب افزایش زیاد سطح کلسیم شده است.

کنترل دقیق سطوح کلسیم و فسفات سرم بدون توجه به داروی مصرف شده، لازم است. حاصل‌ضرب کلسیم در فسفات (در واحدهای mg/dL) کمتر از ۵۵، مغلوب می‌باشد (البته میزان کلسیم و فسفات در محدوده طبیعی). تنظیم کلسیم در رژیم غذایی، دیالیز و محدودیت فسفات (در غذا و خوردن متصل‌کننده‌های فسفات) باید به همراه مصرف متابولیت‌های ویتامین D، صورت پذیرد. کنترل سطوح PTH و آلکالین فسفاتاز در تشخیص این که آیا درمان، هیپرپاراتیروئیدی ثانویه را تصحیح و یا از آن پیشگیری کرده مفید است. در بیمارانی که دیالیز می‌کنند مقدار PTH تقریباً دو برابر بیشتر از حد معمول در نظر گرفته می‌شود تا از بیماری‌های دینامیک استخوانی پیشگیری شود. گرچه به طور غیر رایج بیوپسی استخوان از راه پوست برای هیستومورفومتری کمّی می‌تواند در انتخاب درمان مناسب و تعیین کارآیی آن مفید باشد (هر چند در همه جا در دسترس نیست). بر خلاف تغییرات سریع در مقادیر سرمی، تغییر در مورفولوژی استخوان به ماهها تا سال‌ها زمان نیاز دارد. کنترل سطوح سرمی متابولیت‌های ویتامین D برای تعیین تحمل بیمار، جذب و متابولیسم مفید است.

استئودیستروفی روده‌ای

تعدادی از بیماری‌های گوارشی و کبدی دچار هومئوستاز مختل شده کلسیم و فسفات می‌گردند که سرانجام به بیماری استخوانی می‌انجامد. به دلیل افزایش شیوع جراحی این مشکل افزایش پیدا می‌کند. استخوان‌های این بیماران، ترکیبی از پوکی استخوان و استئومالاسی را نشان می‌دهند. اوستئیت فیبروزا برخلاف

1- Adynamic bone disease
2- Deferoxamine
3- Adynamic
4- Doxercalciferol
5- Paricalcitol

استئودیستروفی کلیوی اتفاق نمی‌افتد ، ویژگی‌های شایع مهم در این گروه از بیماری‌ها به نظر می‌رسد سوءجذب کلسیم و ویتامین D باشد. علاوه بر این بیماری کبدی ممکن است تولید 25(OH)D را از ویتامین D کاهش دهد، گرچه اهمیت آن به جز در بیماران مراحل آخر نارسایی کبدی مورد بحث است. احتمالاً ویتامین D محدود به نوع برون‌زاد نیست. کبد تعداد قابل توجهی از کونژوگه‌ها و متابولیت‌های ویتامین D را به داخل صفرا ترشح می‌کند که به‌طور طبیعی ممکن است در بخش دیستال ژژنوم و ایلئوم بازجذب می‌شوند. تداخل در این فرآیند موجب کاهش متابولیت‌های درون‌زاد ویتامین D و همچنین محدودیت جذب ویتامین D، موجود در غذا می‌شود.

در اشکال خفیف سوءجذب به نظر می‌رسد، ویتامین D (به مقدار ۲۵,۰۰۰-۵۰,۰۰۰ واحد سه بار در هفته) برای افزایش سطح سرمی 25(OH)D تا حد طبیعی کافیست. بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری شدید، به ویتامین D پاسخ نمی‌دهند. تجربه بالینی با سایر متابولیت‌ها محدود است، اما هم کلسی‌تریول و هم کلسیفدیول[1] به‌طور کامل با دوز مشابه در درمان استئودیستروفی کلیه موفق بوده‌اند. از نظر تئوری کلسیفدیول باید داروی انتخابی تحت این شرایط باشد، چون هیچ اختلالی در متابولیسم کلیوی 25(OH)D به $1,25(OH)_2D$ و $24,25(OH)_2D$ در این بیماران ایجاد نمی‌کند. به هر حال کلسی‌تریول در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیست. هم کلسی‌تریول و هم $24,25(OH)_2D$ می‌توانند در درمان این بیماری استخوانی مهم باشند، تزریق عضلانی ویتامین D می‌توان به عنوان درمان جایگزین باشد اما فرآورده عضلانی مورد تأیید FDA تاکنون در دسترس قرار نگرفته است. پوست مخزن مناسبی از تولید ویتامین D است. اگرچه مراقبت‌ها مواجهه بیش از حد با نور فرابنفش، جهت کاهش خطر سرطان پوست بایستی صورت پذیرد.

چنانچه در سایر بیماری‌ها بحث شد، درمان استئودیستروفی روده‌ای با ویتامین D و متابولیت‌هایش باید همراه با مکمل‌های غذایی کلسیم و کنترل سطوح کلسیم و فسفات سرمی انجام گیرد.

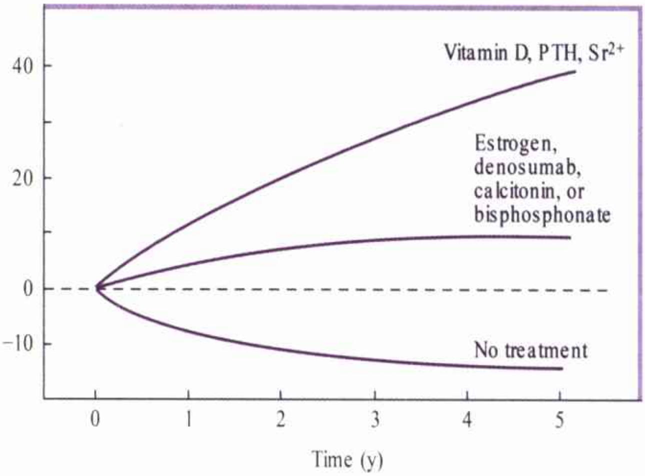
استئوپروز (پوکی استخوان)

پوکی استخوان، به صورت از دست‌دادن غیرطبیعی استخوان و مستعدشدن جهت شکستگی استخوان تعریف می‌شود. در خانم‌ها پس از یائسگی شایع‌تر است ولی در مردان پیر نیز ممکن است بروز نماید. هزینه سالیانه شکستگی در مردان و زنان مسن ۲۰-۱۷ بیلیون دلار در سال تخمین زده می‌شود و با توجه به سن جمعیت‌ها، نیز افزایش می‌یابد. *استئوپروز اغلب با از دست* رفتن عملکرد گنادها در یائسگی ناشی می‌شود اما ممکن است به‌عنوان عارضه جانبی در اثر تجویز طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدها یا سایر داروها نظیر داروهایی که تولید استروئیدهای جنسی را مهار می‌کنند، به‌وجود بیاید. یکی از تظاهرات بیماری غدد درون‌ریز مثل تیروتوکسیکوز یا هیپرپاراتیروئیدیسم همین‌طور شکستگی ناشی از سوءجذب، متعاقب سؤمصرف الکل و کشیدن سیگار، یا بدون دلیل آشکار (ایدیوپاتیک) رخ دهد. توانایی برخی از عوامل در بهبود از دست‌رفتن استخوان ناشی از پوکی استخوان در شکل ۵-۴۲ آمده است. پوکی استخوان پس از یائسگی، ممکن است با کاهش سطح سرمی $1,25(OH)_2D$ و کاهش انتقال روده‌ای کلسیم همراه باشد. این نوع پوکی استخوان احتمالاً ناشی از کمبود استروژن بوده و به بهترین نحو با استروژن درمان می‌شود (در زنان دارای رحم جهت جلوگیری از کارسینوم اندومتر همراه با یک پروژستین ترکیب می‌شود). با این حال، این نگرانی که استروژن خطر سرطان پستان را بالا می‌برد و نمی‌تواند بیماری قلبی را کاهش دهد موجب اشتیاق کمتری حداقل در افراد سالخورده نسبت به این درمان شده است.

بیس‌فسفونات‌ها مهارکننده‌های قدرتمند بازجذب استخوان است. این داروها تراکم استخوان را افزایش داده و خطر شکستگی در لگن، مهره‌ها و سایر قسمت‌ها را کاهش می‌دهند. **آلندرونات، ریسدرونات، ایباندرونات و زولندرونات** در درمان استئوپروز به صورت برنامه هفتگی ۱۰mg/d برای ریسدرونات ۵mg/d و یا ۲/۵mg/d برای ایباندرونات و یا برنامه هفتگی ۷۰mg/wk آلترونات و یا ۳۵mg/wk برای ریسدرونات و یا برنامه هفتگی ۱۵۰mg در ماه از ایباندرونات و تزریق یک‌چهارم (هر ۳ ماه) از ایباندرونات به میزان ۳mg و یا انفوزیون سالانه زولندرونات به میزان ۵mg مصرف می‌شود. این داروها در مردان نیز همچون زنان برای انواع استئوپروز مفید هستند.

همانطور که قبلاً گفته شد، SERMهای شبه استروژن (تنظیم کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن، فصل ۴۰) از افزایش خطر سرطان پستان و رحم مرتبط با استروژن جلوگیری کرده و برای استخوان نیز مؤثر هستند. **رالوکسیفن**[2] دارویی است که برای درمان پوکی استخوان تأیید شده است. همچون تاموکسیفن رالوکسیفن نیز همانند تاموکسیفن از خطر سرطان پستان می‌کاهد. رالوکسیفن مانع شکستگی‌های مهره‌ای می‌شود، اما

1- Calcifediol
2- Raloxifene



شکل ۵-۴۲. تغییرات شاخص در تراکم ماده معدنی استخوان باگذشت زمان از شروع یائسگی با یا بدون درمان. در موارد درمان نشده، استخوان با افزایش سن هم در مردان و هم در زنان از دست می‌رود. فلوراید، استرونتیوم (Sr^{2+}) و هورمون پاراتیروئید (PTH) و ویتامین D تشکیل استخوان جدید را پیش رانده و می‌توانند در افرادی که در دورهٔ درمان به آنها پاسخ می‌دهند، سبب افزایش ماده معدنی استخوان شوند هر چند PTH و مقادیر بالای ویتامین D جذب استخوانی را نیز تحریک می‌کند. در مقابل استروژن، کلسی‌تونین و دنوسوماب بیس‌فسفونات‌ها سبب مهار جذب استخوان می‌شوند. این امر به افزایش گذرای ماده معدنی استخوان می‌انجامد، چرا که تشکیل استخوان به طور اولیه کاهش نیافته است. با این حال، با گذشت زمان، هم تشکیل استخوان و هم جذب آن، به علت اثر این داروهای ضد جذب خالص کاهش می‌یابد و تراکم ماده معدنی استخوان به حد یک کفه جدید می‌رسد.

روی شکستگی‌های لگنی اثری ندارد. برخلاف بیس‌فسفونات‌ها، دنوسوماب و تری‌پاراتید که از هر دو نوع شکستگی پیشگیری می‌کنند. رالوکسیفن مانع گرگرفتگی نمی‌شود و همانند استروژن فرد را مستعد ترومبولی وریدی می‌کند. برای مقابله با کاهش انتقال کلسیم روده‌ای همراه با پوکی استخوان، درمان با ویتامین D بیشتر به همراه مکمل خوراکی کلسیم مورد استفاده قرار می‌گیرد. هیچ شواهد واضحی وجود ندارد که مقادیر فارماکولوژیک ویتامین D، اثری بیش از استروژن‌های دوره‌ای و مکمل کلسیم داشته باشند. با این حال، در بسیاری از مطالعات بزرگ، مشخص شده که مکمل ویتامین D (۸۰۰ IU/d) به همراه کلسیم سبب افزایش تراکم استخوان و کاهش افتادگی و پیشگیری از شکستگی می‌شود. کلسی‌تریول و آنالوگ $1\alpha(OH)D_3$ سبب افزایش توده استخوانی و کاهش شکستگی می‌شود. کاربرد این داروها برای پوکی استخوان مورد تأیید FDA نیست هر چند که در سایر کشورها به‌جز آمریکا از آنها استفاده می‌شود.

تری‌پاراتید[1] که شکل نوترکیب PTH 1-34 است در درمان پوکی استخوان تأیید شده است. تری‌پاراتید به مقدار ۲۰mcg روزانه زیرجلدی تجویز می‌شود. تری‌پاراتید همانند فلوراید سبب تحریک تولید استخوان می‌شود با این تفاوت که استخوان جدید از نظر ساختمانی طبیعی بوده و با کاهش بروز شکستگی‌ها نیز همراه است. تری‌پاراتید تنها برای استفاده به مدت ۲ سال تأیید شده است. کارآزمایی‌هایی که روی مصرف متوالی تری‌پاراتید و سپس به دنبال آن ۲-۱ سال مصرف بیس‌فسفونات انجام شده‌اند، در حال گسترش بوده و نتایج آنها امیدوارکننده به نظر می‌رسد. مصرف تری‌پاراتید به همراه یک بیس‌فسفونات اثری بیش از بیس‌فسفونات به تنهایی، نداشته است.

کلسی‌تونین[2] برای کاربرد در درمان پوکی استخوان پس از یائسگی تأیید شده است. کلسی‌تونین سبب افزایش توده استخوانی و کاهش شکستگی‌ها می‌شود، اما این اثر تنها در ستون مهره‌ها دیده می‌شود. این دارو کارایی مشابهی با بیس‌فسفونات‌ها یا تری‌پاراتید ندارد.

دنوسوماب، مهارکننده RANKL، به تازگی برای درمان استئوپروز پس از یائسگی به تأیید رسیده است. این دارو به صورت زیر جلدی هر ۶ ماه و به میزان ۶۰mg برای تشکیل

1- Triparatide   2- Calcitonin

استخوان به کار می‌رود. دنوسوماب خطر شکستگی مهره‌ای و غیرمهره‌ای با تأثیر قابل مقایسه‌ای نسبت به بیس‌فسفونات کاهش می‌دهد.

استرونتیوم رانلات[1] در آمریکا برای درمان پوکی استخوان تأیید نشده است، اما در اروپا با دوز کلی ۲ گرم در روز مصرف می‌شود.

هیپرفسفاتمی وابسته به کروموزوم X و اتوزومال غالب و بیماری‌های مرتبط با آن

این اختلالات، به صورت ظهور ریکتز و هیپرفسفاتمی در کودکان ظاهر می‌شود. گرچه ممکن است در بزرگسالان نیز برای بار اول بروز کند. در هیپوفسفاتمی اتوزومال غالب و وابسته به کروموزوم X، تجمع FGF23 فعال بیولوژیکی سبب دفع فسفات در ادرار و هیپوفسفاتمی می‌شود. در هیپوفسفاتی اتوزومال غالب موتاسیون در ژن FGF23 آرژنین مورد نیاز در هیدرولیز آنزیمی را جابه‌جا نموده و سبب افزایش پایداری FGF23 می‌شود. هیپوفسفاتمی وابسته به X از راه جهش‌هایی در ژن کدکننده پروتئین PHEX ایجاد می‌شود. ابتدا تصور می‌شد مقادیر FGF23 سوبسترای مستقیمی برای PHEX باشد، استئومالاسی ناشی از سندرم اکتسابی مشابهی در بالغین است که از بیان بیش از حد FGF23 در سلول‌های توموری ایجاد می‌شود مفهوم جاری برای تمام این بیماری‌ها این است که FGF23 جذب کلیوی فسفات را مسدود نموده و تولید 1,25(OH)2D را مسدود می‌کند که سبب ریکتز در کودکان و استئومالاسی در بالغین می‌شود. فسفات برای معدنی‌سازی طبیعی استخوان حیاتی است؛ وقتی کمبود ذخایر فسفات وجود داشته باشد، مشکل بالینی و پاتولوژیکی شبیه به ریکتز ناشی از کمبود ویتامین D بروز می‌کند، گرچه چنین کودکانی در پاسخ به دوزهای معمول ویتامین D که در درمان ریکتز تغذیه‌ای استفاده می‌شود، دچار شکست می‌شوند. نقص در تولید $1,25(OH)_2D$ در کلیه نیز بروز می‌یابد، چون سطوح سرمی $1,25(OH)_2D$ در مقایسه با درجه هیپوفسفاتمی تمایل به کم‌شدن دارد. تلفیقی از مقادیر پایین فسفات و $1,25(OH)_2D$ در سرم، زمینه‌ای برای درمان این بیماران با فسفات خوراکی (1-3g/d) و کلسی‌تریول (0/25-2mcg/d) مهیا می‌سازد. گزارش‌هایی از این درمان ترکیبی، امیدبخش بهبود این بیماری ناتوان‌کننده است. اگرچه که درمان طولانی‌مدت سبب هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه می‌شود.

کمبود ویتامین D کاذب ریکتز و ریکتز مقاوم به ویتامین D

این بیماری‌های مجزا به صورت اتوزوم به نام ریکتز دوران کودکی بروز می‌کنند و به دوزهای معمول ویتامین D پاسخ نمی‌دهند. ریکتز ناشی از کمبود کاذب ویتامین D به واسطه کمبود تولید $1,25(OH)_2D$ ناشی از موتاسیون در 1α-D-25(OH) هیدروکسیلاز (CYP27B1) می‌باشد. این شرایط را می‌توان با کلسیتریول (۰/۲۵-۰/۵μg به صورت روزانه) درمان کرد. ریکتز مقاوم به ویتامین D ارثی ناشی از موتاسیون در ژن گیرنده ویتامین D است، سطح سرمی $1,25(OH)_2D$ در HVDRR بسیار بالاست اما به‌طور نامناسبی در ریکتز وابسته به ویتامین D کاذب بسیار کم است. درمان با دوزهای زیاد کلسیتریول می‌تواند در بازیابی کلسیم نرمال در برخی از بیماران HVDRR به ویژه آنهایی که گیرنده ویتامین D عملکردی نسبی دارند مناسب باشد. انفوزیون کلسیم و فسفات در تصحیح ریکتز در برخی کودکان، مشابه مطالعات موجود در موش با ژن VDR، دیگر منع مصرف دارد. این بیماری بسیار نادر است.

سندرم نفروتیک

بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک، متابولیت‌های ویتامین D را از ادرار دفع می‌کنند، احتمالاً همراه با از دست‌دادن پروتئین متصل به ویتامین D است. این بیماران ممکن است سطوح 25(OH)D بسیار پایینی داشته باشند. در برخی از آنها بیماری استخوان پیشرفت می‌کند. هنوز معلوم نیست که درمان با ویتامین D چه ارزشی در این بیماران دارد، چون کارآزمایی‌های بالینی با ویتامین D (یا هر متابولیت ویتامین D دیگر) هنوز انجام نشده است. از آنجایی که این مشکل مربوط به متابولیسم ویتامین D نیست، مزیت این درمان گران‌قیمت (با متابولیت‌های ویتامین D) به جای خود ویتامین D هنوز تأیید نشده است.

هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک

افراد مبتلا به هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک (بدون علت شناخته شده) با هیپرکلسیوری و نفرولیتیاز همراه با سطوح طبیعی کلسیم و PTH سرم مشخص می‌شوند که به سه گروه تقسیم‌بندی می‌گردند: (۱) بیش جاذب‌ها[2]، بیمارانی با جذب بالای روده‌ای کلسیم و در نتیجه، کلسیم سرم طبیعی تا بالا، PTH، طبیعی تا

1- Strontium ranelate
2- Hyperabsorber

پایین و افزایش ثانویه کلسیم در ادرار؛ (۲) نشت‌دهنده‌های[1] فسفات از کلیه: بیمارانی با بیماری اولیه در بازجذب فسفات کلیوی که منجر به تحریک تولید $1,25(OH)_2D$، افزایش جذب کلسیم روده‌ای، افزایش کلسیم یونیزه شده سرم با سطوح PTH در حد پایین تا طبیعی و افزایش ثانویه کلسیم در ادرار می‌شود؛ (۳) نشت‌دهنده‌های کلسیم از کلیه: بیمارانی با کاهش اولیه بازجذب کلسیم فیلتره شده در کلیه، کلسیم سرم آنها پایین تا طبیعی و PTH سرم بالا تا طبیعی می‌باشد. برخی با این روش تقسیم‌بندی موافق نیستند، چون بسیاری از بیماران در این روش طبقه‌بندی قرار نمی‌گیرند. بسیاری از این قبیل بیماران مبتلا به هیپوفسفاتمی خفیف هستند و مصرف فسفات خوراکی در کاهش تشکیل سنگ در آنها موفق بوده است. گرچه نقش واضحی برای فسفات در درمان این اختلال به اثبات نرسیده است.

درمان با هیدروکلروتیازید تا ۵۰mg دو بار در روز یا کلرتالیدون[2] ۱۰۰-۵۰mg/d توصیه می‌گردد. دیورتیک‌های قوس از جمله فوروزماید و اتاکرینیک اسید به علت افزایش دفع کلسیم از ادرار نباید مصرف شوند. عوارض مهم این دیورتیک‌های تیازیدی، علاوه بر هیپوکالمی و هیپومنیزیمی و هیپرگلیسمی، هیپرکلسمی است. این حالت به ندرت بیش از یک مشاهده بیوشیمیایی رخ می‌دهد مگر بیمار بیماری دیگری مثل هیپرپاراتیروئیدی داشته باشد که در آن turnover استخوان تسریع می‌شود. بنابراین قبل از شروع درمان با تیازیدها بیماران باید از نظر این بیماری غربالگری شوند و کنترل کلسیم سرمی و ادراری با شروع درمان صورت پذیرد.

یک درمان دیگر به جای تیازیدها، آلوپورینول است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که هیپرکلسیوری با هیپرکلسمی ایدیوپاتیک همراه است و هسته کوچکی از کریستال‌های اوراتی می‌تواند منجر به تشکیل سنگ اگزالات کلسیم شود که از ویژگی‌های هیپرکلسمی ایدیوپاتیک است. آلوپورینول ۳۰۰-۱۰۰mg/d ممکن است تشکیل سنگ را با کم‌کردن دفع اسید اوریک کاهش دهد.

سایر اختلالات هومئوستاز مواد معدنی استخوان

بیماری پاژه استخوان

بیماری پاژه، اختلال موضعی استخوان است که ویژگی آن، تخریب کنترل نشده استخوان به وسیله استئوکلاست‌ها همراه با افزایش ثانویه تشکیل استخوان می‌باشد. این استخوان جدید به سختی آلی می‌شود. علت بیماری پاژه نامعلوم است. گرچه برخی مطالعات نشان می‌دهند که یک ویروس آهسته[3] در این امر دخالت دارد. این بیماری به نسبت شایع است، هرچند علایم بیماری استخوانی کمتر شایع است. پارامترهای بیوشیمیایی، افزایش آلکالین فسفاتاز سرم و هیدروکسی پرولین در ادرار برای تشخیص مفیدند. در کنار یافته‌های رادیولوژی و اسکن استخوان، این معیارهای بیوشیمیایی نشانه‌های خوبی، برای پیگیری درمان هستند.

هدف در درمان، کاهش درد استخوانی و تثبیت یا جلوگیری از مشکلاتی از قبیل بدشکلی‌های پیش رونده، ریزش مو، نارسایی برون‌ده قلبی و هیپرکلسمی ناشی از عدم تحرک است. کلسی‌تونین و بیس‌فسفونات‌ها، عوامل خط اول در درمان این بیماری هستند. شکست‌های درمانی ممکن است به پلیکامایسین پاسخ دهند. کلسی‌تونین، به صورت زیرجلدی یا عضلانی در دوزهای ۱۰۰-۵۰ واحد MRC (انجمن تحقیقات پزشکی) هر روز یا یک روز در میان تجویز می‌شود. اسپری بینی آن در ۴۰۰-۲۰۰ واحد در هر روز، نیز مؤثر است. دوزهای بالاتر و با تواتر بیشتر توصیه می‌شود هنگامی که رژیم اولیه مؤثر نباشد. بهبود درد استخوانی، کاهش سطوح آلکالین فسفاتاز سرمی و هیدروکسی‌پرولین در ادرار به هفته‌ها تا ماهها درمان نیاز دارد. با وجود اینکه بیماری به خوبی در دوزهای اولیه پاسخ می‌دهد، اما با ادامه درمان از پاسخ بیماری به کلسی‌تونین کاسته می‌شود. این مقاومت به ایجاد آنتی‌بادی‌ها ارتباطی ندارد.

سدیم اتیدرونات، آلندرونات، ریسدرونات و تیلودرونات، بیس‌فسفونات‌هایی هستند که به تازگی در ایالات متحده آمریکا برای مصرف بالینی در بیماری پاژه استخوان تأیید شده‌اند. گرچه بقیه بیس‌فسفونات‌ها از جمله پامیدرونات در سایر کشورها مصرف می‌شوند. دوز پیشنهادی بیس‌فسفونات‌ها، اتیدرونات ۵mg/kg/d؛ آلندرونات ۴۰mg/d؛ ریسدرونات ۳۰mg/d و تیلودرونات ۴۰۰mg/d است. ماندگاری طولانی مدت (ماهها تا سال‌ها) در بیمارانی که به این عوامل پاسخ می‌دهند، انتظار می‌رود. درمان نباید بیش از ۶ ماه در هر دوره بیشتر شود، اما می‌تواند بعد از ۶ ماه در صورت نیاز تکرار شود. عارضه عمده اتیدرونات، گسترش استئومالاسی و افزایش شیوع شکستگی‌ها است وقتی دوز به بالاتر از ۵mg/kg/d برسد. بیس‌فسفونات‌های جدیدتر مثل ریسدرونات و آلندرونات این عارضه جانبی را ندارند.

1- Leaker
2- Chlorthalidone
3- Slow vires

در برخی از بیماران درمان شده با اتیدرونات، درد استخوانی که در ماهیت شبیه به درد استخوانی ناشی از استئومالاسی است، دیده می‌شود. این مشکلات بعد از قطع دارو از بین می‌رود. عارضه جانبی اصلی آلندرونات و سایر بیس‌فسفونات‌های جدید تحریک معده در دوزهای بالاست. این عارضه نیز با قطع دارو قابل برگشت است.

مصرف داروهای سیتوتوکسیک که بالقوه کشنده‌اند، مثل پلیکامایسین، در اختلالاتی مثل پاژه، تنها زمانی پیشنهاد می‌شود که سایر عوامل با عوارض کمتر (کلسی‌تونین و آلندرونات) با شکست مواجه شوند و نشانه‌های ناتوان‌کننده بروز کند. اطلاعات بالینی موجود درباره مصرف طولانی مدت پلیکامایسین ناکافی بوده و نمی‌توانند مفیدبودن تأثیرات را تعیین نمایند. گرچه دوره‌های کوتاه مدت شامل ۱۵–۲۵mcg/kg/d به صورت داخل‌وریدی برای ۱۰–۵ روز و سپس ۱۵mcg/kg به صورت داخل‌وریدی هر هفته نیز برای کنترل این بیماری استفاده می‌شود.

اگزالوری روده‌ای

بیماران مبتلا به سندرم‌های روده کوتاه، دچار سوءجذب چربی هستند که می‌تواند با سنگ‌های کلیوی متشکل از کلسیم و اگزالات بروز کند. این بیماران به طور اختصاصی سطوح ادراری کلسیم طبیعی یا پایین و سطوح ادراری اگزالات بالایی دارند. تصور می‌شود که دلیل افزایش اگزالوری این بیماران دو گونه باشد: نخست، در مجرای روده، کلسیم (که اکنون با چربی متصل است) نمی‌تواند به اگزالات بچسبد، بنابراین از جذب آن جلوگیری *نمی‌کند؛ دوم، فلور روده، روی مواد غذایی که به کولون می‌رسد،* عمل کرده و مقادیر زیادتری اگزالات تولید می‌شود. در درمان بیمار مبتلا به سنگ‌های اگزالات کلسیم باید از مکمل‌های کلسیمی خودداری کرد و این درست کاری است که باید در مورد این بیماران انجام داد. کلسیم افزایش یافته روده به اضافی اگزالات متصل می‌شود و از جذب آن جلوگیری می‌کند. ۱ تا ۲ گرم کلسیم کربنات را می‌توان روزانه در دوزهای جداگانه به کار برد (البته با کنترل کلسیم و اگزالات ادرار) تا اطمینان حاصل شود که اگزالات ادراری بدون افزایش خطرناک در کلسیم ادرار، کاهش می‌یابد.

پاسخ مطالعه مورد

چندین علت برای استئوپروز این بیمار وجود دارد که شامل تاریخچه‌ای از سیگار کشیدن به میزان بسیار زیاد، احتمالاً الکلیسم و بیماری التهابی مزمن درمان شده با گلوکوکورتیکوئیدها است. افزایش سطح سیتوکین‌ها به‌واسطه بیماری التهابی مزمن، استئوکلاست‌ها را فعال می‌کند. گلوکوکورتیکوئیدها دفع کلسیم ادراری را افزایش داده و تشکیل استخوان را سرکوب نموده و جذب کلسیم از روده را همچون کاهش تولید گنادوتروپین‌ها کاهش می‌دهند که سبب هیپوگنادیسم می‌شود. کنترل بیماری شامل اندازه‌گیری تستوسترون، 25(OH)D کلسیم سرم و سطح کلسیم ادراری در مدت ۲۴ ساعت است (جهت تکمیل جمع‌آوری نمونه‌ها). درمان مناسب برای علل ثانویه این بیماری به‌علاوه آغاز درمان با بیس‌فسفونات‌ها و یا دنوسوماب ضروری است.

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
VITAMIN D, METABOLITES, AND ANALOGS	
Calcitriol	
Oral	Generic, Rocaltrol
Parenteral	Calcijex
Cholecalciferol (D_3) (vitamin D_3)	Generic, Delta-D
Doxercalciferol	Generic, Hectorol
Ergocalciferol (D_2) (vitamin D_2, calciferol)	Generic, Drisdol, others
Paricalcitol	Generic, Zemplar
CALCIUM	
Calcium acetate (25% calcium)	Generic, PhosLo
Calcium carbonate (40% calcium)	Generic, Tums, Cal-Sup, Os-Cal 500
Calcium chloride (27% calcium)	Generic
Calcium citrate (21% calcium)	Generic, Cal-C-Caps, Cal-Cee
Calcium glubionate (6.5% calcium)	Neo-Calglucon, Calcionate, Calciquid
Calcium gluceptate (8% calcium)	Generic
Calcium gluconate (9% calcium)	Generic
Calcium lactate (13% calcium)	Generic
Tricalcium phosphate (39% calcium)	Posture

Generic name	available as
PHOSPHATE AND PHOSPHATE BINDER	
Phosphate	
Oral: solution	Fleet Phospho-soda, K-Phos-Neutral, Neutra-Phos, Neutra-Phos-K
Sevelamer carbonate or HCl	Renagel, Renvela
Lanthanum carbonate	Fosrenol
BISPHOSPHONATES	
Alendronate sodium	Generic, Fosamax
Etidronate disodium	Generic, Didronel
Ibandronate sodium	Generic, Boniva
Pamidronate disodium	Generic, Aredia
Risedronate sodium	Actonel, Atelvia
Tiludronate disodium	Skelid
Zoledronic acid	Zometa
OTHER DRUGS	
Calcitonin-salmon	Miacalcin, Calcimar, Salmonine
Cinacalcet	Sensipar
Denosumab	Prolia, Xgeva
Gallium nitrate	Ganite
Plicamycin (mithramycin)	Mithracin
Sodium fluoride	Generic
Teriparatide (1-34 active segment of PTH)	Forteo

خلاصه: داروهای اصلی مورد استفاده در بیماری‌های هموستاز معدنی استخوان

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
ویتامین D، متابولیت‌ها، آنالوگ‌ها				
• کله‌کلسیفرول (D_3) • ارگوکلسیفرول (D_2) • کلسیتریول • دوگزرکلسیفرول • پاریکاسیتول • کلسی‌پوترین	رونویسی ژن را از راه گیرنده ویتامین D تنظیم می‌کند.	جذب کلسیم روده‌ای، خوردگی استخوان، بازجذب کلیوی کلسیم و فسفات را تحریک می‌کند. • کاهش هورمون پاراتیروئید (PTH) • پیشبرد ایمنی ذاتی • مهار ایمنی تطابقی	استئوپروز، استئومالاسی، نارسایی کلیه، سوءجذب	هیپرکلسمی، هیپرکلسیوری • فرآورده‌های ویتامین D نیمه عمری به مراتب طولانی‌تر از متابولیت‌ها و آنالوگ‌ها دارند.
بیس‌فسفونات‌ها				
• آلندرونات • ریسدرونات • ایباندرونات • پامیدرونات • زولدرونات	مهار بخشی از فعالیت استئوکلاست‌ها از راه مهار سنتز فارنسیل پیروفسفات	مهار خوردگی استخوان و تشکیل ثانویه استخوان	استئوپروز، متاستاز استخوان، هیپرکلسمی	ضعف استخوان، نارسایی احتمالی کلیه، استئونکروز فک به صورت نادر، شکستگی نادر استخوان ران (ساب‌تروکناتر)
هورمون‌ها				
• تری‌پاراتاید • کلسی‌تونین	این هورمون‌ها از راه اثر بر گیرنده‌های هم ریشه خود که با پروتئین G جفت شده و از آن راه سیگنال‌دهی می‌کنند، عمل می‌کنند.	تری‌پاراتاید تغییر و تحول استخوان را تحریک کرده • کلسی‌تونین خوردگی استخوان را مهار می‌کند.	هر دو در استئوپروز به‌کار می‌روند • کلسی‌تونین برای هیپرکلسمی به‌کار می‌رود.	تری‌پاراتاید ممکن است هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری ایجاد کند.
تعدیل‌کننده‌های انتخابی استروژن ـ گیرنده				
• رالوکسی‌فن	به طور انتخابی با گیرنده‌های استروژن تداخل می‌کند	خوردگی استخوان را بدون تحریک پستان یا رحم مهار می‌کند.	استئوپروز	از گرگرفتگی پیشگیری نمی‌کند • خطر ترومبوفلبیت را افزایش می‌دهد.
مهارکننده‌های لیگاند RANK (RANKL)				
• دنوسوماب	آنتی‌بادی مونوکلونال • که به RNAKL متصل شده و از تحریک، تمایز و عملکرد استئوکلاست توسط RNAK جلوگیری می‌کند.	بازجذب استخوانی را مسدود می‌کند.	استئوپروز	ممکن است خطر عفونت را افزایش دهد.

خلاصه: داروهای اصلی مورد استفاده در بیماری‌های هموستاز معدنی استخوان (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
اگونیست‌های گیرنده کلسیم				
• سیناکالسِت	گیرنده تشخیص کلسیم را فعال می‌کند.	ترشح PTH را مهار می‌کند.	هیپرپاراتیروئیدیسم	تهوع
مینرال‌ها				
• کلسیم، فسفات • استرونتیوم	اعمال متنوع فیزیولوژیک از راه تنظیم مسیرهای آنزیمی متنوع	استرونتیوم خوردگی استخوان را مهار کرده و تشکیل آن را افزایش می‌دهد • کلسیم و فسفات جهت معدنی‌شدن استخوان مورد نیاز هستند.	اوستئوپروز • اوستئومالاسی • کمبودهای کلسیم و فسفات	کلسیفیکاسیون نابجا

بخش هشتم: داروهای شیمی‌درمانی

معرفی عوامل ضدمیکروبی

عوامل ضد میکروبی از جمله مهیج‌ترین مثال‌های پیشرفت پزشکی نوین هستند. بسیاری از بیماری‌های که در گذشته غیرقابل پیشگیری و کشنده تلقی می‌شدند، امروزه با تعداد اندکی قرص قابل درمان هستند. این عملکرد ویژه و قدرتمند داروهای ضدمیکروبی به دلیل ویژگی آنها برای هدف‌های مورد نظر از پروکاریوت‌ها و میکروارگانیسم‌ها گرفته تا خود انسان‌ها است. از میان این اهداف اختصاصی می‌توان آنزیم‌های سنتزکننده دیوارهٔ سلولی باکتری‌ها و قارچ‌ها (فصول ۴۳ و ۴۸)، ریبوزوم‌های باکتریایی (فصول ۴۴ و ۴۵)، آنزیم‌های مورد نیاز برای سنتز نوکلئوتیدها و همانندسازی DNA (فصل ۴۶) و دستگاه همانندسازی ویروس (فصل ۴۹) را نام برد. گروه خاصی از داروها که در عفونت‌های مایکوباکتریایی کاربرد دارند در فصل ۴۷ بررسی می‌شوند. گروه خاصی از داروهای مورد استفاده در عفونت‌های آنتی‌باکتریال در فصل ۴۷ بحث شده است. آنتی‌سپتیک‌های سیتوتوکسیک و ضدعفونی‌کننده‌ها در فصل ۵۰ بحث شده‌اند. کاربردهای بالینی بسیاری از داروهای ضد میکروبی در فصل ۵۱ بحث شده است.

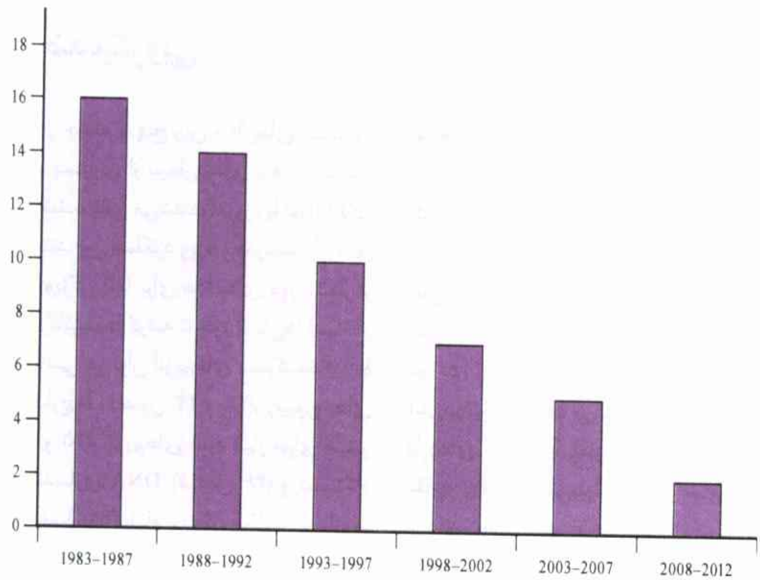
آنتی‌بیوتیک‌های ضد باکتریائی شاید از میلیون‌ها سال قبل بصورت طبیعی وجود داشته‌اند اما مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها از مدت‌ها قبل و به واسطه سازگاری باکتری‌هابه دلیل مواجهه زیاد به این داروها حاصل شده است. مکانیسم‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها و حتی پیش از کاربردهای بالینی آنتی‌بیوتیک‌ها و حتی پیش از ساخت آن‌ها در قرن ۲۰ وجود داشته است اگرچه که مکانیسم‌های مقاومت در طبیعت وجود دارد که یک پیامد اجتناب‌ناپذیر مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها انتخاب میکروارگانیسم‌های مقاوم، یکی از نمونه‌های بارز تغییر در عملکرد، می‌باشد. در طی ۷۰ سال اخیر مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها سبب شیوع پاتوژن‌های مقاوم به دارو شده است. در سال‌های اخیر، میکروارگانیسم‌های گرم منفی بسیار مقاوم به مکانیسم‌های مقاومت جدید گزارش شده‌اند. برخی از این سویه‌ها در مناطق وسیع جغرافیائی گسترده شده‌اند. که به دلیل جستجوی بیماران جهت خدمات بهداشتی در کشورهای مختلف بوده است.

توجهات بسیاری برخلاف مصارف غیر ضروری آنتی‌بیوتیک‌ها، جهت اجتناب از مقاومت، ایجاد شده است. آنتی‌بیوتیک‌ها از راه‌های مختلف سوء مصرف می‌شوند. که شامل مواردی است که بیمار احتمالاً عفونت باکتریایی ندارد ولی آنتی‌بیوتیک مصرف می‌کند مصرف طولانی مدت دارو، و مصرف داروهای مختلف یا وسیع الطیف در موارد غیر ضروری باشد. مقادیر زیادی از آنتی‌بیوتیک‌ها در کشاورزی به منظور پیشگیری از عفونت‌های دامی و همچنین کمک به رشد آن‌ها استفاده می‌شود که این مسئله میزان مقاومت داروئی را افزایش داده است. در دسامبر سال ۲۰۱۳ WHO برنامه‌ای را جهت پیشگیری از مصرف غیر ضروری آنتی‌بیوتیک در دامپروری پیشنهاد نمود. به هر حال حتی در صورتیکه این برنامه با موفقیت صورت پذیرد ممکن است چندین سال زمان ببرد تا فواید آن قابل مشاهده باشد.

مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی اثرات منفی زیادی دارد. شیوع ارگانیسم‌های مقاوم موجب مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، با کارآیی کم و یا احیاناً بسیار سعی می‌شود. مقاومت آنتی‌بیوتیک و بروز داروهای مقاوم سبب افزایش هزینه، افزایش مرگ‌ومیر و فراگیری بیماری‌های عفونی جدیدی خواهد شد. همه‌ساله در ایالات متحده آمریکا حداقل ۲ میلیون نفر با عفونت‌های باکتریایی مقاوم به دارو مواجهه می‌شود که حداقل ۲۳۰۰۰ نفر به دلیل این عفونت‌ها می‌میرند. محاسبه بار اقتصادی ناشی از این عفونت‌های مقاوم به دارو غیرقابل پیش‌بینی و ارزیابی است. تخمین آن چیز و نزدیک به

۲۰ میلیون دلار زیان اقتصادی است.

متأسفانه با توجه به افزایش نیاز در سال‌های اخیر توسعه آنتی‌بیوتیک‌های جدید نیز با مشکلاتی مواجه شده است. بسیاری از کمپانی‌های بزرگ از تحقیق و توسعه داروهای جدید دست کشیده‌اند زیرا موفقیت چندانی حاصل نشده است نتیجه این امر عرضه کمتر داروهای جدید است. در شکل زیر نشان دده شده است که نشان می‌دهد داروی آنتی‌بیوتیک جدید توسط دوره‌های ۵ ساله در قبل از سال ۲۰۱۳ ارائه شد چه میزان است. بسیاری از اهداف آسیب‌پذیر مولکولی داروهای آنتی‌بیوتیکی شناسایی شده است و در بسیاری از موارد کریستالیز، و مشخص شده است که در انتظار اهداف و ترکیبات جدید داروئی است. به نظر می‌رسد در دهه آینده بایستی به آنتی‌بیوتیک‌های فعلی موجود تکیه کنیم. و با توجه به پیشرفت مقاومت داروئی بایستی کارآئی داروهای موجود را افزایش دهیم.



کاهش در تعداد داروهای آنتی‌باکتریال سیستمیک که توسط FDA در طی ۳۰ سال گذشته به تأیید رسیده‌اند.

فصل

۴۳ بتالاکتام‌ها و سایر آنتی‌بیوتیک‌های فعال علیه دیواره و غشای سلولی

مطالعه مورد

یک مرد ۵۵ ساله با آمبولانس به بخش اورژانس بیمارستان محلی آورده شده است. همسرش خبر می‌دهد که بیمار تا سه روز پیش که دچار تب و سرفه خلط دار شده، در وضعیت سلامتی طبیعی قرار داشته است. در طی ۲۴ ساعت گذشته وی از سردرد شاکی است و به طور پیشرونده‌ای گیج است. به گفتهٔ همسرش سابقهٔ طبی وی فقط شامل فشارخون بالا بوده که به خاطر آن هیدروکلرتیازید و لیزینوپریل دریافت می‌کند و به آموکسی‌سیلین حساسیت دارد. وی می‌گوید بیمار وقتی سال‌ها پیش آموکسی‌سیلین برای برونشیت مصرف کرده دچار راش شده است. در بخش اورژانس بیمار تب‌دار (۳۸/۷°C [۱۰۱/۷°F])، فشارخون پایین (۹۰/۵۴mmHg)، تعداد تنفس زیاد (۳۶/min) و ضربان قلب بالا (۱۱۰/min) است. بیمار علایم مننژیسم ندارد ولی فقط نسبت به اشخاص جهت‌یابی (Orientation) دارد. رادیوگرافی قفسه سینه نشانگر یک افزایش تراکم در بخش تحتانی ریه چپ به همراه پنومونی است. برنامه درمانی شروع آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت تجربی و انجام یک پونکسیون لومبار برای ردکردن مننژیت باکتریال است. چه رژیم آنتی‌بیوتیکی برای درمان همزمان پنومونی مننژیت باید شروع شود؟ تاریخچه راش به دنبال آموکسی‌سیلین آیا تأثیری بر انتخاب آنتی‌بیوتیک دارد؟ چرا بله چرا نه؟

■ ترکیبات بتا لاکتام

پنی‌سیلین‌ها

پنی‌سیلین‌ها، از لحاظ مکانیسم عمل، ویژگی‌های شیمیایی و فارماکولوژیکی و مشخصات ایمونولوژیکی ویژگی‌های مشترکی با سفالوسپورین‌ها، مونوباکتام‌ها، کارباپنم‌ها و مهارکننده‌های بتالاکتامازی دارند. تمامی این ترکیبات بتالاکتامی هستند و نام خود را از حلقهٔ ۴ قسمتی لاکتامی خود گرفته‌اند.

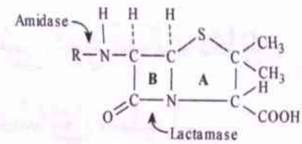
شیمی

تمامی پنی‌سیلین‌ها دارای یک ساختار پایه هستند (شکل ۱-۴۳) یک حلقه تیازولیدین (A) به یک حلقه بتا ـ لاکتام (B) که یک گروه آمینوی نوع دوم (RNH) را حمل می‌کند، متصل می‌شود. استخلاف‌های دیگر (R) نیز می‌توانند به گروه آمینو متصل شوند که مثال‌هایی از آن در شکل ۲-۴۳ آمده است.

وجود هستهٔ اسید ۶- آمینوپنی‌سیلانیک (حلقه‌های A و B) در تمامی این ترکیبات، برای حفظ فعالیت بیولوژیکی آنها ضروری است. هیدرولیز حلقهٔ بتا ـ لاکتام توسط بتا ـ لاکتامازها، پنی‌سیلوئیک اسید تولید می‌کند که فاقد فعالیت ضدمیکروبی است.

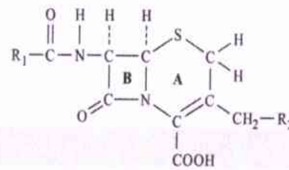
A. طبقه‌بندی

اجزای متصل به بخش اسید ۶- آمینوپنی‌سیلانیک تعیین‌کنندهٔ ویژگی‌های فارماکولوژیکی و ضدمیکروبی مولکول‌های مورد نظر است. پنی‌سیلین‌ها را می‌توان به سه گروه تقسیم‌بندی کرد که در هر کدام از این گروه‌ها، ترکیباتی وجود دارند که در برابر اسید معده به نسبت پایدار بوده و برای مصرف خوراکی مناسب هستند، مانند

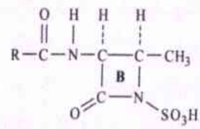


Penicillin

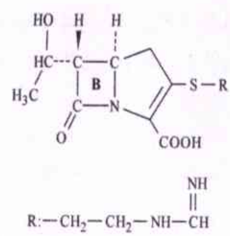
Substituted 6-aminopenicillanic acid


Cephalosporin

Substituted 7-aminocephalosporanic acid


Monobactam

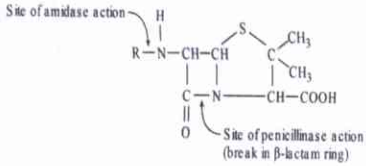
Substituted 3-amino-4-methylmonobactamic acid
(aztreonam)


Carbapenem

Substituted 3-hydroxyethylcarbapenemic acid
(imipenem)

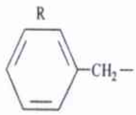
شکل ۱-۴۳. ساختمان پایه چهار خانواده از آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام در هر ساختمان حلقهٔ B، حلقه لاکتام است. پنی‌سیلین‌ها در نقاطی که مشخص شده می‌توانند در اثر متابولیسم باکتری، آمیدازها و لاکتامازهای آن غیرفعال شوند. توجه کنید که کارباپنم‌ها، شکل استرئو شیمیایی متفاوتی در حلقهٔ لاکتام خود دارند که آشکارا سبب مقاومت به اغلب بتا- لاکتامازهای رایج می‌شود. اجزای دو خانوادهٔ پنی‌سیلین و سفالوسپورین به ترتیب در شکل‌های ۲-۴۳ و ۶-۴۳ نشان داده شده‌اند.

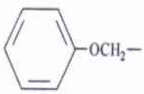
پنی‌سیلین V، دی‌کلواگزاسیلین و آموکسی‌سیلین، تعدادی از زنجیره‌های جانبی متعلق به هر گروه به همراه برخی از ویژگی‌های متمایزکنندهٔ آنها در شکل ۲-۴۳ نشان داده شده است.

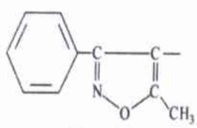


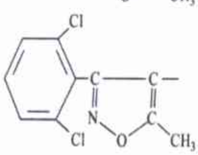
6-Aminopenicillanic acid

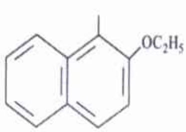
The following structures can each be substituted at the R to produce a new penicillin.

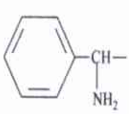

Penicillin G

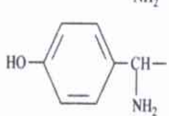

Penicillin V

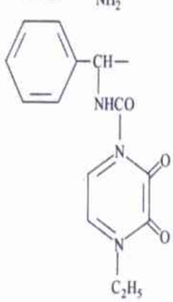

Oxacillin


Dicloxacillin


Nafcillin


Ampicillin


Amoxicillin


Piperacillin

شکل ۲-۴۳. زنجیره‌های جانبی بعضی از پنی‌سیلین‌ها (گروه‌های R).

۱. پنی‌سیلین‌ها (به عنوان مثال، پنی‌سیلین G[1]) ــ بیشترین فعالیت این گروه بر ضد ارگانیسم‌های گرم مثبت،کوکسی‌های گرم منفی و ارگانیسم‌های غیرهوازی غیر تولیدکنندهٔ بتا لاکتاماز است. به هر حال این گروه فعالیت کمی علیه باکتری‌های میله‌ای گرم منفی دارند و معمولاً توسط بتا لاکتامازها هیدرولیز می‌شوند.

۲. پنی‌سیلین‌های ضداستافیلوکوکی (به عنوان مثال، نفسیلین[2]) ــ این پنی‌سیلین‌ها به بتا لاکتامازهای استافیلوکوکی مقاوم هستند. اینها عملکرد ضداستافیلوکوکی و استرپتوکوکی دارند، امّا روی انتروکوک‌ها، باکتری‌های غیرهوازی، کوکسی‌ها و باکتری‌های میله‌ای گرم منفی اثری ندارند.

۳. پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف (آمپی‌سیلین و پنی‌سیلین‌های ضدسودومونایی (آنتی سودومونال) ــ این داروها علاوه بر داشتن طیف اثر ضدباکتریایی پنی‌سیلین‌ها فعالیت بهتری علیه ارگانیسم‌های گرم منفی دارند، و مانند پنی‌سیلین‌ها به هیدرولیز با بتا ـ لاکتامازها نیز حساسند.

B. فرمول‌ها و واحدهای پنی‌سیلین

میزان فعالیت پنی‌سیلین G در اصل به صورت واحد تعریف شده است. کریستال سدیم پنی‌سیلین G تقریباً در هر میلی‌گرم خود محتوی ۱۶۰۰ واحد است (۱ واحد = ۰/۶mcg و ۱ میلیون واحد پنی‌سیلین = ۰/۶ گرم). پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی بیشتر به صورت وزن بیان می‌شوند تا واحد. **حداقل غلظت مهارکنندهٔ[3] (MIC)** از هر پنی‌سیلینی (یا سایر ضدمیکروب‌ها) معمولاً به صورت mcg/mL بیان می‌شود. بیشتر پنی‌سیلین‌ها به صورت نمک سدیم یا پتاسیم و اسیدهای آزاد ساخته می‌شوند. پنی‌سیلین G پتاسیم، تقریباً محتوی ۱/۷mEq از K^+ در هر میلیون واحد پنی‌سیلین است. (۲/۸mEq/g) نفسیلین محتوی ۲/۸mEq/g سدیم است. نمک‌های پروکائین و بنزاتین پنی‌سیلین G فرم‌های قابل نگهداری این ماده برای تزریق عضلانی هستند. فرم‌های کریستالی خشک نمک‌های پنی‌سیلین در دمای ۴°C سال‌ها پایدار هستند، اما محلول‌های آن فعالیت خود را به سرعت از دست می‌دهند (مثلاً پس از ۲۴ ساعت در ۲۰°C) و باید در زمان مصرف به صورت تازه تهیه شوند.

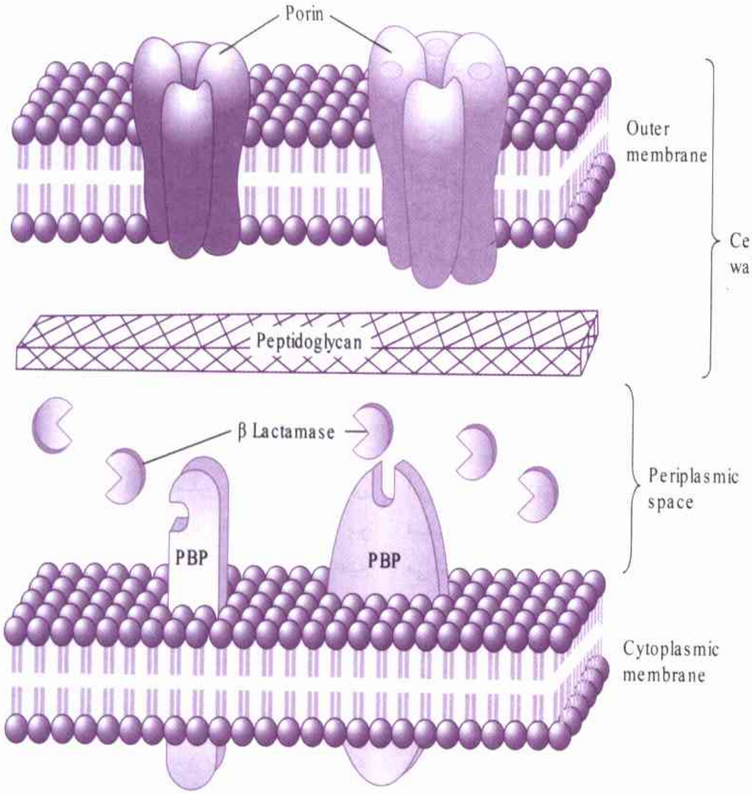
مکانیسم عمل

پنی‌سیلین‌ها مشابه سایر آنتی‌بیوتیک‌های β لاکتام رشد باکتری‌ها را از راه مداخله در واکنش ترانس پپتیداسیون سنتز دیوارهٔ سلولی باکتری مهار می‌کنند. دیوارهٔ سلولی یک لایهٔ خارجی است که منحصر به باکتری‌ها می‌باشد. این دیواره کاملاً غشاء سیتوپلاسمی را احاطه کرده (شکل ۳–۴۳) و سبب حفظ شکل و انسجام سلول می‌شود و از لیزشدن آن در فشارهای اسمزی بالا جلوگیری می‌کند. دیوارهٔ سلولی متشکل از یک پلیمر کمپلکس با اتصالات متقاطع (پیوندهای عرضی) از پلی‌ساکاریدها و پلی‌پپتیدها و پپتیدوگلیکان‌ها (که با نام مورین یا موکوپپتید شناخته می‌شوند) است. پلی‌ساکارید آن، محتوی قندهای آمینی، N- استیل‌گلوکزآمین و N- استیل‌مورامیک اسید است (شکل ۴–۴۳). یک پپتید ۵ آمینواسیدی به قند N- استیل‌مورامیک اسید متصل می‌شود. این انتهای پپتیدی به D- آلانیل -D- آلانین ختم می‌شود. پروتئین متصل‌شونده به پنی‌سیلین[4] (PBP، یک آنزیم است) در فرآیند ایجاد پیوندهای عرضی با پپتید مقابل، سبب برداشته‌شدن آلانین انتهایی و سخت‌ترشدن ساختار دیواره می‌شود. آنتی‌بیوتیک‌های بتا- لاکتام، آنالوگ‌های ساختمانی سوبستراهای D-ALa-D-ALa هستند که به صورت کووالان به جایگاه فعال PBPها متصل می‌شوند. این عمل سبب مهار واکنش ترانس پپتیداسیون (شکل ۵–۴۳) می‌شود و با متوقف‌شدن سنتز پپتیدوگلیکان سلول می‌میرد. مکانیسم دقیق مرگ سلول به طور کامل درک نشده، امّا به نظر می‌رسد اتولیزین‌ها و تخریب‌شدن مورفوژنز (ریخت‌زایی) دیوارهٔ سلولی در آن نقش داشته باشد. آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام تنها هنگامی که باکتری‌ها به صورت فعال در حال رشد و سنتز دیوارهٔ خود هستند، می‌توانند سبب مرگ سلول‌های باکتری شوند.

مقاومت

مقاومت به پنی‌سیلین و سایر بتا لاکتام‌ها در اثر یکی از ۴ مکانیسم عمومی زیر اتفاق می‌افتد. (۱) غیرفعال‌شدن آنتی‌بیوتیک توسط بتا ـ لاکتاماز، (۲) (تغییر) در PBPهای هدف، (۳) اختلال در نفوذ دارو به PBPهای هدف و (۴) انتشار به بیرون. تولید بتا ـ لاکتاماز معمول‌ترین مکانیسم ایجاد مقاومت است. صدها بتا ـ لاکتاماز مختلف شناسایی شده‌اند. برخی مانند آنهایی که از استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های هموفیلوس آنفلوآنزا و اشریشیا کولی تولید می‌شوند، به نسبت دارای ویژگی بیشتری برای سوبسترای خود بوده و پنی‌سیلین‌ها را به سفالوسپورین‌ها ترجیح می‌دهند. بتا لاکتامازهای دیگر نظیر بتا ـ لاکتاماز AmpC تولید شده توسط سودوموناس آئروژینوزا و

1- Penicillin G   2- Nafacillin
3- Minimum inhibitory concentration
4- Penicillin-binding protein



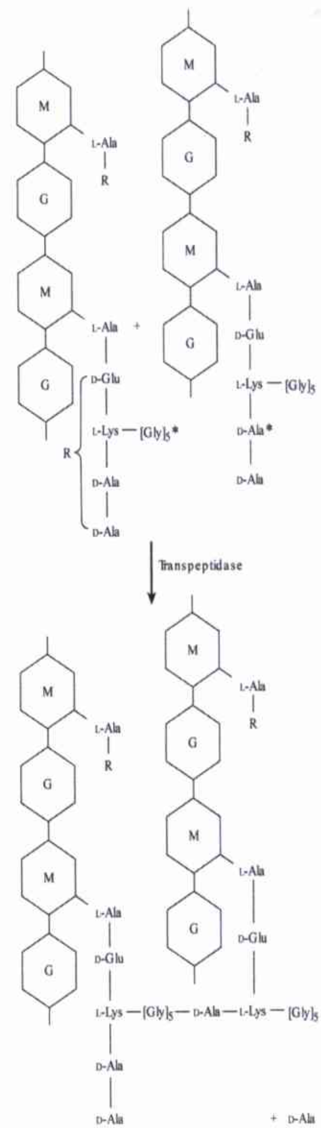
شکل ۳-۴۳. دیاگرام ساده‌ای از پوشش سلولی باکتری گرم منفی. غشای خارجی لیپیدی دو لایه‌ای در باکتری‌های گرم منفی وجود دارد که در گرم مثبت‌ها دیده نمی‌شود. در این لایه پورین‌ها جای می‌گیرند که کانال‌های پروتئینی هستند و دسترسی به غشای سیتوپلاسمی را از میان غشای هیدروفیل لیپیدی امکان‌پذیر می‌کنند. لایه پپتیدوگلیکان ویژه باکتری‌ها بوده و در گرم مثبت‌ها نسبت به انواع منفی ضخیم‌تر است. غشای خارجی و لایهٔ پپتیدوگلیکانی با یکدیگر دیوارهٔ سلولی را تشکیل می‌دهند. پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین (PBPها)، پروتئین‌های غشایی هستند که اتصالات عرضی پپتیدوگلیکان را ایجاد می‌کنند. بتا لاکتامازها در صورت وجود، در فضای پری‌پلاسمی یا روی سطح خارجی غشای سیتوپلاسمی، جایی که می‌توانند آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام سوراخ‌کنندهٔ غشای خارجی را تخریب کنند، قرار دارند.

گونه‌های انتروباکتر و بتا ـ لاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBLها)، هم سفالوسپورین‌ها و هم پنی‌سیلین‌ها را تجزیه می‌کنند. کرباپنم‌ها به هیدرولیز با پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها بسیار مقاومند، اما با متالو ـ بتا ـ لاکتامازها و کرباپنمازها هیدرولیز می‌شوند.

تغییر یافتن PBPهای هدف، اساس مقاومت به متی‌سیلین در استافیلوکوک‌ها و مقاومت به پنی‌سیلین‌ها در پنوموکوک‌ها و انتروکوک‌ها است. این ارگانیسم‌های مقاوم، PBPهایی تولید می‌کنند که برای اتصال به آنتی‌بیوتیک‌های بتا ـ لاکتام تمایل کمی دارند و در نتیجه به جز در غلظت‌های نسبتاً بالای دارو که از لحاظ بالینی امکان‌پذیر نیست، مهار نمی‌شوند.

مقاومت به علت نقص در نفوذ آنتی‌بیوتیک در PBPهای هدف به علت وجود غشای خارجی نفوذناپذیر دیوارهٔ سلولی در باکتری‌های گرم منفی و عدم وجود آن در باکتری‌های گرم مثبت، فقط در گونه‌های گرم منفی اتفاق می‌افتد. آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام، از غشای خارجی عبور کرده و از راه کانال‌های پروتئینی غشای خارجی (پورین‌ها) وارد ارگانیسم‌های گرم منفی می‌شوند. عدم وجود کانال مناسب یا تنظیم کاهشی[1] تولید آنها، بیشتر سبب ایجاد اشکال در ورود دارو به سلول می‌شود. اختلال در نفوذ معمولاً به تنهایی نمی‌تواند سبب ایجاد مقاومت شود، زیرا

1- Down-regulation



شکل ۴-۴۳. واکنش ترانس پپتیداسیون در استافیلوکوکوس اورئوس که توسط آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مهار می‌شود. دیوارهٔ سلولی باکتری‌های گرم مثبت از پلی‌مرهای بلند زنجیر پپتیدوگلیکان ساخته شده که متشکل از آمینوهگزوزهای N- استیل گلوکز آمین (G) و N- استیل مورامیک اسید (M) با زنجیره‌های جانبی پنتاپپتیدی (در استافیلوکوکوس - اورئوس) می‌باشد که توسط پل‌های پنتاگلایسینی به هم متصل شده‌اند. ترکیب دقیق زنجیره‌های جانبی در گونه‌های مختلف متفاوت است. این دیاگرام بخش کوچکی از دو مورد از چنین زنجیره‌های پلی‌مری را با زنجیره‌های جانبی آمینواسیدی مربوطه نشان می‌دهد. این پلی‌مرهای خطی باید به وسیله ترانس پپتیداسیون زنجیره‌های جانبی در نقاطی که با ستاره مشخص شده، به صورت عرضی به هم متصل شوند. این کار برای استحکام سلول حیاتی است.

معمولاً مقدار کافی از آنتی‌بیوتیک می‌تواند وارد سلول شود و از رشد آن جلوگیری کند. با این حال این سد در حضور یک بتا - لاکتاماز با اهمیت می‌شود، زیرا حتی یک سد نسبتاً غیرفعال نیز باآهسته‌کردن ورود دارو سبب هیدرولیزشدن آن با آنزیم قبل از رسیدن به داخل سلول می‌شود. ارگانیسم‌های گرم منفی نیز ممکن است پمپ انتشاری متشکل از اجزای پروتئینی سیتوپلاسم و پری‌پلاسم تولید کنند، که به طور مؤثری سبب انتقال برخی آنتی‌بیوتیک‌های بتا - لاکتام از پری‌پلاسم به غشای خارجی می‌شود.

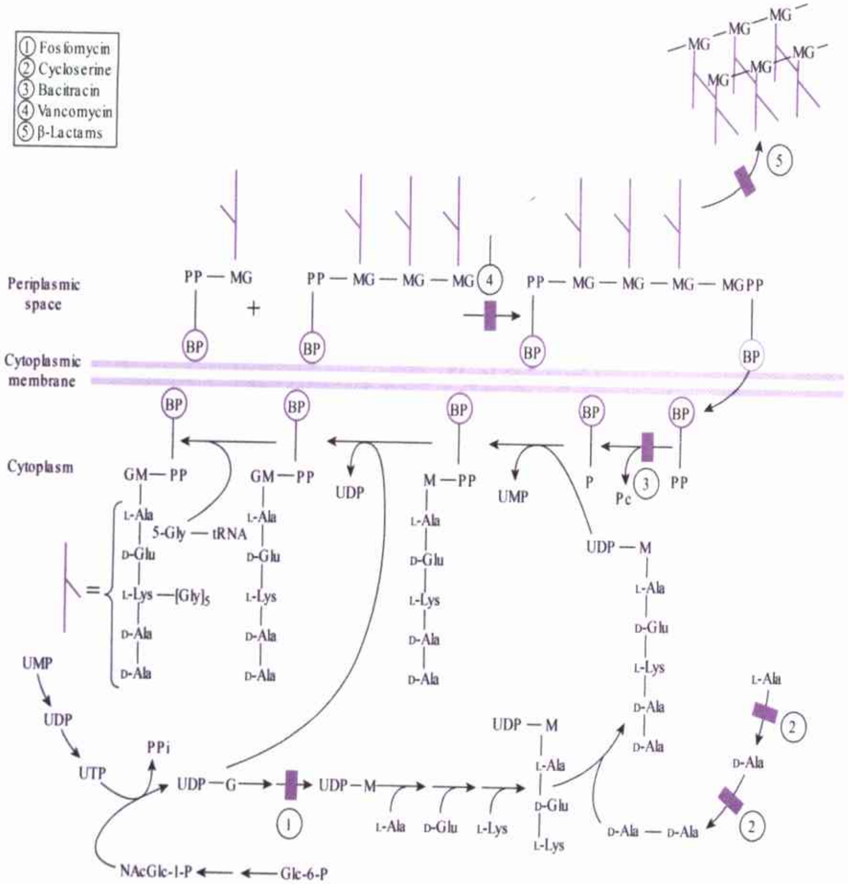
فارماکوکینتیک

جذب دارویی پنی‌سیلین‌های خوراکی مختلف بسیار متفاوت است و تا حدی به پایداری آنها در مقابل اسید و اتصال به پروتئین بستگی دارد. جذب معده‌ای - روده‌ای نفسیلین نامشخص است و بنابراین برای تجویز خوراکی مناسب نیست. دیکلوگزاسیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین نسبت به اسید پایدار بوده و به خوبی هم جذب می‌شوند، و با یک دوز خوراکی ۵۰۰mg، غلظتی در حدود ۴-۸mcg/mL در سرم ایجاد می‌کنند. جذب بیشتر پنی‌سیلین‌های خوراکی (به استثنای آموکسی‌سیلین)، با غذا مختل می‌شود و بنابراین دارو باید حداقل ۲-۱ ساعت قبل یا بعد از غذا مصرف شوند.

به دلیل بروز التهاب و درد موضعی پس از تزریق دوزهای بالا در تزریق عضلانی، نوع وریدی آن ارجح است. غلظت سرمی ۱g پنی‌سیلین G، ۳۰ دقیقه پس از تزریق وریدی به ۲۰-۵۰mcg/mL (تقریباً ۱/۶ میلیون واحد پنی‌سیلین G) می‌رسد. تنها مقدار کوچکی از کل دارو به فرم آزاد در سرم دیده می‌شود که میزان آن به پروتئین اتصالی بستگی دارد. پنی‌سیلین‌هایی که با غلظت بالا به پروتئین متصل می‌شوند (مثلاً نفسیلین)، بیشتر غلظت‌های آزاد کمتری در سرم نسبت به آنهایی که اتصال پایین‌تری دارند (مثلاً پنی‌سیلین G و آمپی‌سیلین) ایجاد می‌کنند. اتصال به پروتئین تنها زمانی از لحاظ بالینی غیرقابل چشم‌پوشی تلقی می‌شود که ۹۵ درصد یا بیشتر باشد. پنی‌سیلین‌ها به استثنای تعداد اندکی، معمولاً به صورت گسترده در مایعات و بافت‌های بدن منتشر می‌شوند. آنها مولکول‌هایی قطبی هستند و بنابراین غلظت‌های داخل سلولی آنها بسیار پایین‌تر از میزان آنها در مایعات خارج سلولی است.

پنی‌سیلین بنزاتین[1] و پروکائین پنی‌سیلین[2] به علت فرمولاسیون خاص خود، دیر جذب هستند و بنابراین به مدت

1- Benzathine   2- Procaine penicilline



شکل ۵-۴۳. بیوسنتز پپتیدوگلیکان دیوارهٔ سلولی و محل اثر ۵ آنتی‌بیوتیک که با خطوط سایه‌دار مشخص شده است (۱= فوزفومیسین، ۲= سیکلوسرین، ۳= باسیتراسین، ۴= ونکومایسین، ۵= آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام). باکتوپرنول (BP)، حامل لیپیدی غشا است که آجرهای ساختمانی تشکیل‌دهنده غشاء را از میان غشای سیتوپلاسمی حمل می‌کند. M= N- استیل‌موراميک اسید؛ Glc= گلوکز؛ NAcGlc یا G= N- استیل‌گلوکزآمین.

طولانی در خون و بافت‌ها باقی می‌مانند. یک بار تزریق عضلانی ۱/۲ میلیون واحد از بنزاتین پنی‌سیلین، غلظت سرمی آن را به مدت ۱۰ روز بالای ۰/۰۲mcg/mL نگه می‌دارد که برای درمان عفونت ناشی از استرپتوکوک بتا ـ همولیتیک کافی است. پس از ۳ هفته میزان آن هنوز بیشتر از ۰/۰۰۳mcg/mL است که برای جلوگیری از عفونت بتا همولیتیک استرپتوکوکی کفایت می‌کند. تک دوز ۶۰۰/۰۰۰ واحدی از پروکائین پنی‌سیلین حداقل غلظتی معادل ۱-۲mcg/mL ایجاد می‌کند و پس از تزریق غلظت‌های بالینی مفید به مدت ۲۴-۱۲ ساعت وجود خواهند داشت.

غلظت پنی‌سیلین در بیشتر بافت‌ها معادل میزان سرمی آن است. همچنین ۱۵-۳٪ از مقدار سرمی پنی‌سیلین، به داخل خلط و شیر ترشح می‌شود، ولی میزان نفوذ آن به داخل چشم، پروستات و سیستم عصبی مرکزی کم است. با این وجود در مواقع التهاب پردهٔ مننژ، در زمان مننژیت باکتریایی با تزریق روزانه ۲۴-۱۸ میلیون واحد، غلظتی در حدود ۱-۵mcg/mL قابل دستیابی است، که برای کشتن سویه‌های حساس پنوموکوک‌ها و مننگوکوک‌ها کافی است.

پنی‌سیلین به سرعت از کلیه‌ها ترشح شده و مقدار ناچیزی

جدول ۱-۴۳ راهنمای دوز تجویز بعضی از پنی‌سیلین‌های رایج

آنتی‌بیوتیک (و شیوهٔ تجویز)	دوز بزرگسالان	دوز اطفال[1]	دوز نوزادان[2]	دوز تعدیل‌شده به‌صورت درصد از دوز طبیعی در موارد نارسایی کلیه برمبنای کلیرانس کراتینین (Cl_{cr})	
				Cl_{cr} تقریباً ۵۰mL/min	CL_{cr} تقریباً ۱۰mL/min
پنی‌سیلین‌ها					
پنی‌سیلین G (IV)	$1-4\times10^6$mU واحد هر ۴-۶ ساعت	۲۵۰۰۰-۴۰۰/۰۰۰ units/kg/d در ۴-۶ دوز	۷۵۰۰۰-۱۵۰۰۰۰ units/kg/d در ۲ یا ۳ دوز	٪۵۰-۷۵	٪۲۵
پنی‌سیلین V (PO)	۰/۲۵-۰/۵g چهار بار در روز	۲۵-۵۰mg/kgd در ۴ دوز		نیاز ندارد	نیاز ندارد
پنی‌سیلین‌های ضد استافیلوکوکی					
کلواگزاسیلین، دیکلواگزاسیلین (PO)	۰/۲۵-۰/۵g چهار بار در روز	۱۵-۲۵mg/kg/d در ۴ دوز		٪۱۰۰	٪۱۰۰
نفسیلین (IV)	۱-۲g هر ۴-۶ ساعت	۵۰-۱۰۰mg/kg/d در ۴-۶ دوز	۵۰-۷۵mg/kg/d در ۲ یا ۳ دوز	٪۱۰۰	٪۱۰۰
اگزاسیلین (IV)	۱-۲g هر ۴-۶ ساعت	۵۰-۱۰۰mg/kg/d در ۴-۶ دوز	۵۰-۷۵mg/kg/d در ۲ یا ۳ دوز	٪۱۰۰	٪۱۰۰
پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف					
آموکسی‌سیلین (PO)	۰/۲۵-۰/۵g سه بار در روز	۲۰-۴۰mg/kg/d در ۳ دوز		٪۶۶	٪۳۳
آموکسی‌سیلین / پتاسیم کلاولانات (PO)	۵۰۰/۱۲۵mg سه بار در روز، ۸۷۵/۱۲۵mg دو بار در روز	۲۰-۴۰mg/kg/d در سه دوز		٪۶۶	٪۳۳
پیپراسیلین (IV)	۳-۴g هر ۴-۶ ساعت	۳۰۰mg/kg/d در ۴-۶ دوز	۱۵۰mg/kg/d در ۲ دوز	٪۵۰-۷۵	٪۲۵-۳۳
تیکراسیلین (IV)	۳g هر ۴-۶ ساعت	۲۰۰-۳۰۰mg/kg/d در ۴-۶ دوز	۱۵۰-۲۰۰mg/kg/d در ۲ یا ۳ دوز	٪۵۰-۷۵	٪۲۵-۳۳

۱. دوز نهایی نباید از دوز بزرگسالان تجاوز کند.

۲. دوز مذکور برای هفتهٔ نخست زندگی است. دوز روزانه پس از نخستین هفته زندگی باید تقریباً حدود ۵۰-۳۳ درصد افزایش یابد. برای نوزادان با وزن کمتر از ۲kg باید از حد پایین دوزاژ استفاده شود. از نخستین ماه پس از تولد دوز کودکان باید تجویز شود.

نیز از سایر راه‌ها دفع می‌شود. در حدود ۱۰ درصد ترشح کلیوی آن از راه فیلتراسیون گلومرولی و ۹۰ درصد آن با ترشح توبولی انجام می‌شود. نیمه عمر معمول پنی‌سیلین G نزدیک به ۳۰ دقیقه است که در نارسایی کلیه می‌تواند به حدود ۱۰ ساعت برسد. آمپی‌سیلین و پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف نسبت به پنی‌سیلین G بسیار آهسته‌تر ترشح می‌شوند و نیمه عمری حدود ۱ ساعت دارند. دوز پنی‌سیلین‌هایی که توسط کلیه پاک می‌شوند، باید براساس عملکرد کلیه، تنظیم شود (به طوری‌که) اگر کلیرانس کراتینین ۱۰ml/min یا کمتر باشد، تقریباً به میزان یک چهارم تا یک‌سوم دوز معمول تجویز می‌شود (جدول ۱-۴۳).

راه اصلی پاک‌شدن نفسیلین، ترشح صفراوی آن است. اگزاسیلین[1]، دیکلواگزاسیلین[2] و کلواگزاسیلین[3] از هر دو مسیر کلیوی و صفراوی دفع می‌شوند و در موقع نارسایی کلیه نیز نیازی به تنظیم دوز این داروها وجود ندارد. از آنجایی که

1- Oxacillin
2- Cloxacillin
3- Dicloxacillin

کلیرانس پنی‌سیلین در نوزادان کمتر است، تنظیم دوز نسبت به وزن سبب ایجاد غلظت‌های سیستمیک بالاتر و طولانی‌تری نسبت به بزرگسالان می‌شود.

کاربردهای بالینی

به‌جز آموکسی‌سیلین خوراکی، پنی‌سیلین‌ها باید ۲-۱ ساعت قبل یا بعد از غذا داده شوند تا اتصال آنها به پروتئین‌های موجود در غذا و یا غیرفعال شدنشان با اسید به حداقل برسد. سطوح خونی تمامی پنی‌سیلین‌ها را می‌توان با تجویز همزمان پروبنسید[1] به میزان ۰/۵g (۱۰mg/kg در بچه‌ها) در هر دورهٔ خوراکی ۶ ساعته از راه کاهش ترشح توبولی اسیدهای ضعیف از قبیل ترکیبات بتا ـ لاکتام، بالا برد. پنی‌سیلین را نبایستی در عفونت‌های ویروسی به‌کار برد و تنها در شرایطی که تردید منطقی و یا عفونت تأیید شده‌ای با ارگانیسم‌های حساس وجود داشته باشد بایستی از این دارو استفاده کرد.

A. پنی‌سیلین

پنی‌سیلین G، داروی انتخابی برای عفونت‌های استرپتوکوکی، مننگوکوکی، انتروکوکی، پنوموکوک‌های حساس به پنی‌سیلین، استافیلوکوک‌های غیر تولیدکنندهٔ بتا لاکتاماز، ترپونماپالیدوم[2] و بسیاری از اسپیروکت‌های دیگر، گونه‌های کلستریدیوم، اکتینومیست‌ها و دیگر باکتری‌های میله‌ای گرم مثبت و ارگانیسم‌های بی‌هوازی گرم منفی غیر تولیدکنندهٔ بتا ـ لاکتاماز است. بسته به نوع ارگانیسم، محل و شدت عفونت، دوزهای مؤثر بین ۲۴-۴ میلیون واحد روزانه طی ۴ تا ۶ نوبت تزریق وریدی، است. پنی‌سیلین G با دوز بالا را می‌توان به صورت انفوزیون وریدی مداوم[3] نیز تجویز نمود.

پنی‌سیلین V که شکل خوراکی پنی‌سیلین است، به دلیل فراهمی‌زیستی، ضعیف و نیاز به دوز تجویزی ۴ مرتبه در روز و نیز طیف اثر ضد باکتری محدود، تنها در عفونت‌های کوچک کاربرد دارد و در سایر موارد، آموکسی سیلین توصیه می‌شود.

پنی‌سیلین بنزاتین و پنی‌سیلین G پروکائین در تزریق عضلانی اثری ضعیف اما طولانی مدت دارند. یک بار تزریق ۱/۲ میلیون واحد از پنی‌سیلین بنزاتین درمانی مؤثر برای فارنژیتیت استرپتوکوکی بتا همولیتیک محسوب می‌شود و با تجویز یک بار در هر ۳ تا ۴ هفته می‌توان از عفونت مربوطه جلوگیری کرد. ۲/۴ میلیون واحد پنی‌سیلین G بنزاتین یک بار در هفته، به مدت ۱ تا ۳ هفته برای درمان سیفیلیس سودمند است. پنی‌سیلین G پروکائین در گذشته برای درمان سوزاک و پنومونی پنوموکوکی بدون عارضه کاربرد داشت، اما امروزه به ندرت استفاده می‌شود، زیرا بسیاری از سوش‌ها به پنی‌سیلین مقاوم شده‌اند.

B. پنی‌سیلین‌های مقاوم به بتا ـ لاکتامازهای استافیلوکوکی (متی‌سیلین، نفسیلین و پنی‌سیلین‌های ایزوکسازولیل)

این پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی برای عفونت ناشی از استافیلوکوک‌های تولیدکنندهٔ بتا ـ لاکتاماز، سویه‌های استافیلوکوکی حساس به پنی‌سیلین و نیز پنوموکوک‌های حساس به این داروها، توصیه می‌شوند. لیستریا مونوسیتوژنز، انتروکوک‌ها و سویه‌های استافیلوکوکی مقاوم به متی‌سیلین به این عوامل مقاوم هستند. در سال‌های اخیر مصرف تجربی این داروها به دلیل افزایش مسلم میزان مقاومت به متی‌سیلین در استافیلوکوک‌ها، به شدت کاهش یافته است. به هر حال، برای عفونت‌هایی که با گونه‌هایی استافیلوکوک حساس به متی‌سیلین و مقاوم به پنی‌سیلین ایجاد می‌شوند، اینها داروهای انتخابی هستند.

تجویز یک پنی‌سیلین ایزوکسازولیل مانند اگزاسیلین، کلواگزاسیلین یا دیکلوگساسیلین ۰/۵-۰/۲۵ گرم خوراکی هر ۶-۴ ساعت (۲۵mg/kg/d-۱۵ برای بچه‌ها) برای درمان عفونت‌های ملایم موضعی استافیلوکوکی مناسب است. تمامی این آنتی‌بیوتیک‌ها نسبتاً به اسید مقاوم هستند و فراهمی‌زیستی قابل قبولی نیز دارند. غذا در جذب این داروها تداخل ایجاد می‌کند و بنابراین نباید یک ساعت قبل یا بعد از غذا مصرف شوند.

متی‌سیلین، پنی‌سیلین که برای اولین بار علیه استافیلوکوک توسعه و ساخته شده به دلیل عوارض جانبی آن در حال حاضر کاربرد بالینی چندانی ندارد. اگزاسیلین و نافیسیلین، ۱۲g/d-۸، که توسط انفوزیون وریدی متناوب بصورت ۲g-۱ هر ۴ تا ۶ ساعت (۱۰۰mg/k/d-۵۰ برای بچه‌ها) مصرف شود داروی مورد توجه و انتخابی برای عفونت استافیلوکوک سیستمیک می‌باشد.

C. پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف (آمینوپنی‌سیلین‌ها، کربوکسی پنی‌سیلین‌ها و اورئیدوپنی‌سیلین‌ها[4])

این داروها با داشتن توانایی بیشتر برای سوراخ‌کردن غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی، نسبت به پنی‌سیلین‌ها فعال‌تر هستند. مانند پنی‌سیلین G توسط بسیاری از بتا ـ لاکتامازها، غیرفعال می‌شوند.

آمینوپنی‌سیلین‌ها، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین، همگی

1- Probenecid
2- Treponema pallidum
3- Contiuous interavenous Infusion
4- Ureidopenicillin

طیف اثر و فعالیت نسبتاً مشابهی دارند، امّا آموکسی‌سیلین به صورت خوراکی بهتر جذب می‌شود: ۵۰۰-۲۵۰ میلی‌گرم آموکسی‌سیلین، روزانه سه بار معادل همان مقدار آمپی‌سیلین ۴ مرتبه در روز است. آموکسی‌سیلین به صورت خوراکی برای درمان عفونت‌های مجاری ادراری، سینوزیت، اوتیت و عفونت‌های نواحی تحتانی مجاری تنفسی تجویز می‌شوند. آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین فعال‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی بتا ـ لاکتام علیه پنوموکوک‌های افزایش‌دهنده MIC پنی‌سیلین بوده و آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام ترجیحی برای درمان عفونت مشکوک ناشی از سویه‌های حساس به این داروها هستند. آمپی‌سیلین (اما نه آموکسی‌سیلین)، در درمان شیگلوز[1] مؤثر است.

آمپی‌سیلین با دوزاژ ۱۲g/d-۴ وریدی برای درمان عفونت‌های شدید ناشی از ارگانیسم‌های حساس از جمله باکتری‌های بی‌هوازی، انتروکوک‌ها، لیستریا مونوسیتوژن[2] و سویه‌های بتا لاکتاماز منفی، کوکسی‌های گرم منفی و باسیل‌هایی چون گونه‌های E ـ کولی و سالمونلا مفید است. بیشتر سویه‌های هموفیلوس آنفولانزای غیر تولیدکنندهٔ ـ بتا ـ لاکتاماز حساسند، امّا به دلیل تغییر PBPها، سویه‌های مقاوم در حال شکل گرفتن است. بسیاری از گونه‌های گرم منفی، بتا لاکتاماز تولید کرده و مقاوم هستند که همین استفاده از آمپی‌سیلین را در درمان تجربی عفونت‌های مجاری ادراری، مننژیت و تب تیفوئید[3] محدود می‌کند. آمپی‌سیلین علیه کلبسیلا[4]، انتروباکتر، سودومونا آئروژینوزا[5]، سیتروباکتر[6]، سراتیا مارسنسی[7]، گونه‌های پروتئوس ایندول مثبت[8] و سایر هوازی‌های گرم منفی که معمولاً در عفونت‌های بیمارستانی با آنها مواجه هستیم، فعال نیست. این ارگانیسم‌ها بتالاکتامازهایی تولید می‌کنند که پنی‌سیلین را غیرفعال می‌کند.

کاربنی‌سیلین که از نخستین کربوکسی پنی‌سیلین‌های ضد سودومونایی است، که مصرف آن در آمریکا منسوخ شده است، زیرا جایگزین‌های فعال‌تر و با تحمل‌پذیری (قابل تحمل‌تری) بهتری برای آن وجود دارد. یک کربوکسی پنی‌سیلین با فعالیتی مشابه تیکراسیلین[9] نام دارد که فعالیت ضد انتروکوکی آن نسبت به آمپی‌سیلین کمتر است. اورئیدوپنی‌سیلین‌ها، پیپراسیلین[10]، مزلوسیلین[11] و آزوسیلین[12] نیز علیه باسیل‌های گرم منفی خاص از قبیل کلبسیلا پنومونیه فعال هستند. اگرچه اطلاعات بالینی که نشان‌دهندهٔ مزیت درمان ترکیبی بر تک دارودرمانی باشد وجود ندارد، امّا به علت گرایش سودومونا آئروژینوزا به نشان دادن مقاومت، اغلب یک پنی‌سیلین آنتی‌سودومونایی در ترکیب با آمینوگلیکوزید یا فلوروکینولون در درمان عفونت‌های سودومونایی بخش خارجی دستگاه ادراری استفاده می‌شود.

آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، تیکارسیلین و پیپراسیلین نیز می‌تواند در تلفیق با یکی از چندین مهارکنندهٔ بتا ـ لاکتاماز از قبیل کلاوولانیک[13]، سولباکتام[14] یا تازوباکتام[15] مصرف شود. مصرف یک مهارکنندهٔ بتا ـ لاکتاماز در کنار این پنی‌سیلین‌ها طیف فعالیت اینها را افزایش داده و سبب اثر روی برخی از سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس تولیدکنندهٔ بتا لاکتاماز، همین طور برخی باکتری‌های گرم منفی تولیدکنندهٔ بتا لاکتاماز می‌شود (بخش مهارکننده‌های بتا لاکتاماز را ببینید).

عوارض جانبی

پنی‌سیلین‌ها، به خوبی تحمل می‌شوند و متأسفانه این مزیت آنها سبب تمایل به استفاده نابه‌جا و نامناسب از آنها می‌شود. حقیقتاً بدون عارضه هستند. بیشتر اثرات مضر آنها در اثر افزایش حساسیت[16] ایجاد می‌شود. تمام پنی‌سیلین‌ها حساسیت‌زایی و واکنش‌زایی متقاطع دارند. شاخص‌های آنتی‌ژنی در بدن همان محصولات ناشی از تخریب پنی‌سیلین به خصوص پنی‌سیلوئیک اسید و محصولات قلیایی هیدرولیز پیوندهای پروتئینی میزبان هستند. سابقهٔ واکنش به پنی‌سیلین خیلی قابل اعتماد نیست؛ حدود ۸-۵٪ از مردم از چنین سابقه‌ای شکایت دارند، امّا تنها تعداد کمی از اینها با مصرف پنی‌سیلین واقعاً دچار واکنش‌های آلرژیک می‌شوند. کمتر از ۱٪ افرادی که قبلاً با مصرف پنی‌سیلین دچار عارضه‌ای نشده‌اند، ممکن است با مصرف آن دچار واکنش آلرژیک شوند. به هر حال به دلیل خطر بروز آنافیلاکسی، پنی‌سیلین باید با دقت تجویز شود یا این که از یک داروی جایگزین برای افراد با سابقه جدی آلرژی به پنی‌سیلین استفاده شود. تست پوستی پنی‌سیلین نیز ممکن است جهت ارزیابی ازدیاد حساسیت تیپ I مورد ارزیابی قرار گیرد. در صورتی که تست پوستی منفی باشد اغلب بیماران می‌توانند پنی‌سیلین را دریافت کنند.

واکنش‌های آلرژیک شامل شوک آنافیلاکتیک (بسیار نادر ـ در کمتر از ۰/۰۵٪ از دریافت‌کنندگان) واکنش‌های نوع بیماری

1- Shigellosis
2- Listeria monocytogenes
3- Typhoid fever
4- Klebsiella
5- P.aeruginosa
6- Citrobacter
7- Serratia Marcescens
8- indole-positive proteus
9 Ticracillin
10- Piperacillin
11- Mezlocillin
12- Azocillin
13- Clavulanic acid
14- Sulbactam
15- Tazobactam
16- Hypersensitivity

سرم که امروزه نادرند شامل کهیر، تب، ورم مفاصل، ادم آنژیونوروتیک، خارش شدید، اختلال تنفسی (که ۷ تا ۱۲ روز پس از مصرف رخ می‌دهد) و بثورات جلدی است. زخم‌های دهانی، تب، نفریت بینابینی[1] (واکنش خودایمنی به کمپلکس پروتئین - پنی‌سیلین)، ائوزینوفیلی، آنمی - همولیتیک و سایر اختلالات هماتولوژیک و واسکولیت نیز ممکن است رخ دهد. بیشتر بیمارانی که به پنی‌سیلین‌ها حساسیت دارند را می‌توان با سایر داروهای جایگزین درمان کرد. امّا در صورت ضرورت (مانند درمان آندوکاردیت انتروکوکی یا نوروسیفلیس در بیمار مبتلا به آلرژی شدید) حساسیت‌زدایی را می‌توان با افزایش تدریجی دوز پنی‌سیلین انجام داد.

در بیماران دچار نارسایی کلیه، دوزهای بالای پنی‌سیلین ممکن است سبب تشنج شود. نفسیلین، سبب نوتروپنی شده، اگزاسیلین می‌تواند باعث هپاتیت و متی‌سیلین باعث نفریت بینابینی (و به همین دلیل هم دیگر استفاده نمی‌شود) شود. دوزهای زیاد پنی‌سیلین‌ها به صورت خوراکی ممکن است منجر به ناراحتی گوارشی به ویژه دل‌پیچه، حالت تهوع، اسهال و استفراغ شوند. آمپی‌سیلین‌ها می‌توانند کولیت‌های سودوممبرانی ایجاد کنند. عفونت‌های ثانویه از قبیل کاندیدیازیس واژینال نیز ممکن است رخ دهد. آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین هنگامی که جهت بیماری‌های ویروسی تجویز می‌شوند به ویژه زمانی که برای ویروس اپشتاین بار تجویز شوند، می‌توانند سبب واکنش‌های پوستی شوند، اما بروز راش پوستی ممکن است کمتر از میزانی باشد که گزارش شده است.

■ سفالوسپورین‌ها و سفامیسین‌ها

سفالوسپورین‌ها[2]، مشابه پنی‌سیلین‌ها هستند، اما به دلیل پایداری در مقابل بسیاری از بتا - لاکتامازهای باکتریایی طیف فعالیت گسترده‌تری نسبت به آنها دارند. اگرچه سویه‌هایی از اشریشیا کولی و گونه‌هایی از کلبسیلا که بتا- لاکتامازهای وسیع‌الطیف را تولید می‌کنند و قادر به هیدرولیز بیشتر سفالوسپورین‌ها هستند از نظر بالینی نگرانی‌ها در این زمینه را افزایش داده است. سفالوسپورین‌ها علیه انتروکوک‌ها و لیستریا - مونوسیتوژن‌ها فعالیتی ندارند. و از میان سفالوسپورین‌های موجود تنها سفتارولین فعالیتی را علیه انتروکوک‌ها دارد.

شیمی

هستهٔ اصلی سفالوسپورین‌ها، ۷- آمینوسفالوسپورانیک اسید (شکل ۶-۴۳) نام دارد که شباهت بسیار زیادی با ۶- آمینوپنی‌سیلانیک اسید (شکل ۱-۴۳) دارد. فعالیت ضدمیکروبی ذاتی سفالوسپورین‌های طبیعی کم است، امّا با اتصال گروه‌های مختلف R_1 و R_2 صدها ترکیب فعال با عوارض پایین ایجاد شده است. سفالوسپورین‌ها را می‌توان در اصل براساس طیف فعالیت - ضدمیکروبی‌شان به ۴ گروه یا نسل تقسیم‌بندی کرد.

سفالوسپورین‌های نسل اول

شامل **سفادروکسیل**[3]، **سفازولین**[4]، **سفالکسین**[5]، **سفالوتین**[6]، **سفاپیرین**[7] و **سفرادین**[8] هستند. این داروها فعالیت زیادی علیه کوکسی‌های گرم مثبت از قبیل پنوموکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها از خود نشان می‌دهند سفالوسپورین‌ها سنتی روی سویه‌های استافیلوکوکی مقاوم به نفسیلین بی‌تأثیرند، گرچه ترکیبات جدیدی ساخته شده‌اند که در برابر گونه‌های مقاوم به متی‌سیلین فعال هستند (ادامه را مشاهده کنید). اشریشیا کولی، کلبسیلا پنومونیه و پروتئوس میرابیلیس[9] اغلب به آن حساسند، امّا فعالیت این آنتی‌بیوتیک علیه سودومونا آئروژینوزا، پروتئوس‌های ایندول مثبت، انتروباکتر، سراتیا مارسسنس[10]، سیتروباکتر[11] و آسینتوباکتر[12] ناچیز است. کوکسی‌های بیهوازی (مثلاً پپتوکوک، پپتواسترپتوکوک[13]) معمولاً حساس هستند امّا باکتریوئیدوز فراژیلیس[14] این گونه نیست.

فارماکوکینتیک و مقدار مصرف

A. خوراکی

سفالکسین، سفرادین، سفادروکسیل در مقادیر مختلف از روده جذب می‌شوند. پس از یک دوز خوراکی ۵۰۰ میلی‌گرمی، مقادیر سرمی این عوامل به ۱۵-۲۰mcg/mL می‌رسد. غلظت ادراری معمولاً بالاست، امّا مقدار این داروها در اغلب بافت‌ها متفاوت و همواره پایین‌تر از سرم است. سفالکسین و سفرادین به صورت خوراکی در دوزاژ ۰/۲۵-۰/۵g چهار بار در روز (۱۵-۳۰ mg/kg/d) و سفادروکسیل دوزاژ ۰/۵-۱g دو بار در روز تجویز می‌شود. دفع اینها بیشتر از راه فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی به داخل ادرار صورت می‌پذیرد. داروهایی که ترشح توبولی را بلوک

1- Interstitial nephritis
2- Cephalosporin
3- Cefadroxil
4- Cefazolin
5- Cephalexin
6- Cephalothin
7- Cephapirin
8- Cephradine
9- Proteus mirabilis
10- S.marcescens
11- Citrobacter
12- Acinetobacter
13- Peptostreptococcus
14- Bacteroides fragilis

می‌کنند مانند پروبنسید می‌توانند مقادیر سرمی دارو را افزایش دهند. در بیماران دچار نقص عملکرد کلیه این دوزها باید کم شوند. (جدول ۲-۴۳).

B. تزریقی (غیرخوراکی)

سفازولین، تنها سفالوسپورین غیر خوراکی نسل اول است که هنوز هم استفاده می‌شود. پس از یک بار انفوزیون وریدی 1g دارو، پیکی معادل ۹۰-۱۲۰mcg/mL سفازولین به‌دست می‌آید. دوزاژ وریدی معمول سفازولین برای بزرگسالان ۰/۵-۲g به صورت تزریق وریدی و هر ۸ ساعت یکبار است. سفازولین به صورت عضلانی نیز قابل‌استفاده است. دفع آن از راه کلیه انجام می‌شود و تنظیم دوز باید درصورت نقص عملکرد کلیه اعمال شود.

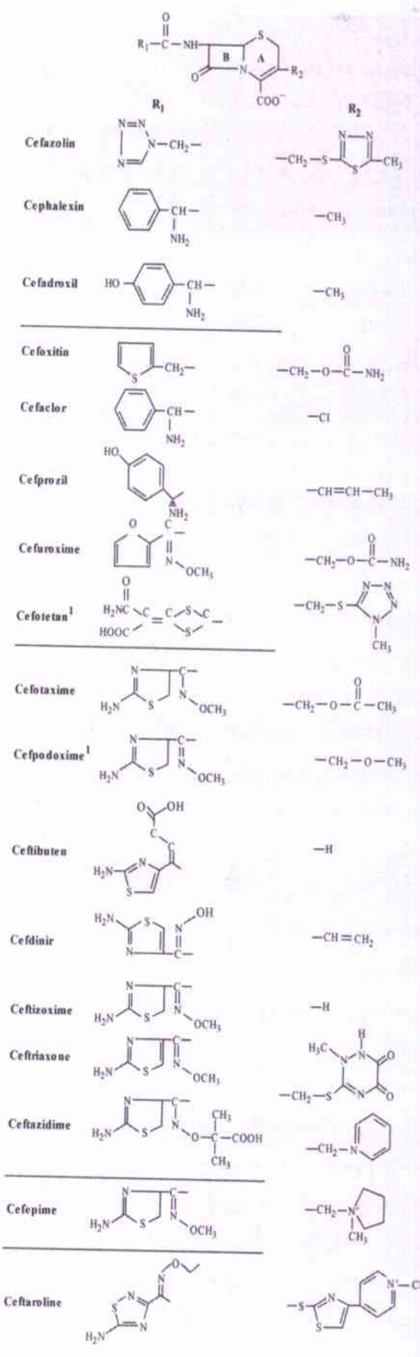
کاربردهای بالینی

انواع خوراکی آن ممکن است برای درمان عفونت‌های مجاری ادراری، عفونت‌های استافیلوکوکی و استرپتوکوکی شامل سلولیت یا آبسه بافت‌های نرم استفاده شوند. به هر حال در عفونت‌های سیستمیک وسیع، از سفالوسپورین‌ها نمی‌توان استفاده کرد.

سفازولین به راحتی به داخل بیشتر بافت‌ها نفوذ می‌کند و داروی انتخابی در پروفیلاکسی‌های جراحی محسوب می‌شود. سفازولین داروی انتخابی کم عارضه برای درمان بعضی عفونت‌ها (مثلاً عفونت با کلبسیلاپنومونیه) است و نیز در افراد با سابقهٔ حساسیت به پنی‌سیلین بدون واکنش‌های فوق حساسیتی فوری که مبتلا به عفونت‌های استافیلوکوکی و استرپتوکوکی هستند، کاربرد دارد. سفازولین، داخل سیستم عصبی مرکزی نفوذ نمی‌کند و نمی‌تواند برای درمان مننژیت استفاده شود. این دارو جایگزین مناسبی برای پنی‌سیلین ضداستافیلوکوکی در بیماران دارای آلرژی به پنی‌سیلین است. و نشان داده شده است در عفونت‌های استافیلوکوکی جدی نظیر باکتریمی نقش بسیار مؤثری دارند.

سفالوسپورین‌های نسل دوم

اعضای این گروه شامل **سفاکلور**[1]، **سفاماندول**[2]، **سفونیسید**[3]، **سفوروکسیم**[4]، **سفپروزیل**[5]، **لوراکاربف**[6] و **سفورانید**[7] و



شکل ۶-۴۳. ساختمان برخی از R_1 و R_2های استخلاف شده روی ۷-آمینوسفالوسپورانیک اسید. سایر ساختارها (سفوکستین و زیرردهها) خود، کامل هستند. ۱= جایگزین‌های اضافی نشان داده نشده است.

1- Cefaclor
2- Cefamandole
3- Cefonicid
4- Cefuroxime
5- Cefprozil
6- Lorcarbef
7- Ceforanide

جدول ۲-۴۳ راهنمای دوز برخی از سفالوسپورین‌ها و سایر آنتی‌بیوتیک‌های معمول مهارکننده دیوارهٔ سلول

آنتی‌بیوتیک (و شیوهٔ تجویز)	دوز بزرگسالان	دوز اطفال[1]	دوز نوزادان[2]	دوز تعدیل‌شده به‌صورت درصد از دوز طبیعی در موارد نارسایی کلیه برمبنای کلیرانس کراتینین (Cl_{cr})	
				Cl_{cr} تقریباً ۵۰mL/min	CL_{cr} تقریباً ۱۰mL/min
سفالوسپورین‌های نسل اول					
سفادروکسیل (PO)	۰/۵–۱g، ۱ تا ۲ بار در روز	۳۰mg/kg/d در ۲ دوز		٪۵۰	٪۲۵
سفالکسین، سفرادین (PO)	۰/۲۵–۰/۵g، چهار بار در روز	۲۵–۵۰mg در ۴ دوز		٪۵۰	٪۲۵
سفازولین (IV)	۰/۵–۲g هر ۸ ساعت	۲۵–۱۰۰mg/kg/d در ۳ یا ۴ دوز		٪۵۰	٪۲۵
سفالوسپورین‌های نسل دوم					
سفوکسیتین (IV)	۱–۲g هر ۶–۸ ساعت	۷۵–۱۵۰mg/kg/d در ۳ یا ۴ دوز		٪۵۰–۷۵	٪۲۵
سفوتتان (IV)	۱–۲g هر ۱۲ ساعت			٪۵۰	٪۲۵
سفوروکسیم (IV)	۰/۷۵–۱/۵g هر ۸ ساعت	۵۰–۱۰۰mg/kg/d در ۳ یا ۴ دوز		٪۶۶	٪۲۵–۳۳
سفالوسپورین‌های نسل سوم و چهارم					
سفوتاکسیم (IV)	۱–۲g هر ۶–۱۲ ساعت	۵۰–۲۰۰mg/kg/d در ۴–۶ دوز	۱۰۰mg/kg/d در ۲ دوز	٪۵۰	٪۲۵
سفتازیدیم (IV)	۱–۲g هر ۸–۱۲ ساعت	۷۵–۱۵۰mg/kg/d در ۳ دوز	۱۰۰–۱۵۰mg/kg/d در ۲ یا ۳ دوز	٪۵۰	٪۲۵
سفتریاکسون (IV)	۱–۴g هر ۲۴ ساعت	۵۰–۱۰۰mg/kg/d در ۱ یا ۲ دوز	۵۰mg/kg/d یک بار در روز	نیاز ندارد	نیاز ندارد
سفپیم (IV)	۰/۵–۲g هر ۱۲ ساعت	۷۵–۱۲۰mg/kg/d در ۲ یا ۳ دوز مجزا		٪۵۰	٪۲۵
سفتارولین فوزامیل (IV)	۶۰۰mg هر ۱۲ ساعت			٪۵۰–۶۶	٪۳۳
کارباپنم‌ها					
ارتاپنم IM یا IV	۱g هر ۲۴ ساعت			٪۱۰۰[3]	٪۵۰
دوری‌پنم	۵۰۰mg هر ۸ ساعت			٪۵۰	٪۳۳
ایمی‌پنم (IV)	۰/۲۵–۰/۵g هر ۶–۸ ساعت			٪۷۵	٪۵۰
مروپنم (IV)	۱g هر ۸ ساعت (۲g هر ۸ ساعت برای درمان مننژیت)	۶۰–۱۲۰mg/kg/d در ۳ دوز (حداکثر ۲g هر ۸ ساعت)		٪۶۶	٪۵۰
گلیکوپپتیدها					
ونکومایسین	۳۰–۶۰mg/kg/d در ۲–۳ دوز	۴۰mg/kg/d در ۳ یا ۴ دوز	۱۵mg دوز بارگیری و سپس ۲۰mg/kg روزانه در ۲ دوز	٪۴۰	٪۱۰

جدول ۲-۴۳ راهنمای دوز برخی از سفالوسپورین‌ها و سایر آنتی‌بیوتیک‌های معمول مهارکننده دیوارهٔ سلول (ادامه)

آنتی‌بیوتیک (و شیوهٔ تجویز)	دوز بزرگسالان	دوز اطفال[1]	دوز نوزادان[2]	دوز تعدیل‌شده به‌صورت درصد از دوز طبیعی در موارد نارسایی کلیه برمبنای کلیرانس کراتینین (Cl_{cr}) Cl_{cr} تقریباً ۵۰mL/min	CL_{cr} تقریباً ۱۰mL/min
لیپوپپتید					
داپتومایسین	۴-۶mg/kg به‌صورت IV روزانه			ندارد	٪۵۰
تلاوانسین	۱۰mg/kg بــه‌صورت IV روزانه			٪۷۵	٪۵۰

۱. دوز نهایی نباید از دوز بزرگسالان بیشتر شود.

۲. دوز بیان شده برای هفتهٔ نخست زندگی است. دوز روزانه پس از نخستین هفته زندگی باید تقریباً حدود ۵۰-۳۳ درصد افزایش یابد. برای نوزادان با وزن کمتر از ۲kg باید از حد پایین دوزاژ استفاده شود. از نخستین ماه پس از تولد دوز کودکان باید تجویز شود.

۳. ٪۵۰ دوز معمول برای Clcr< ۳۰mL/min

سفامایسین‌های مشابه از لحاظ ساختار یعنی **سفوکسیتین**[1]، **سفمتازول**[2] و **سفوتتان**[3] هستند که علیه بی‌هوازی‌ها فعال هستند. اینها گروه ناهمگنی از داروها با تفاوت‌های مشخص در فعالیت، فارماکوکینتیک و عوارض هستند. به طور کلی این داروها علیه ارگانیسم‌های مهار شونده توسط نسل اول فعال هستند با این تفاوت که گرم منفی‌ها را نیز پوشش می‌دهند. کلبسیلا (مواردی که در مقابل سفالوتین مقاومند) معمولاً در مقابل این داروها حساسند. سفاماندول، سفوروکسیم، سفونیسید، سفورانید و سفاکلر علیه هموفیلوس آنفلولانزا فعالند، امّا بر سراتیا یا باکتریوئیدس فراجیلیس اثر ندارند. در مقابل سفوکسیتن، سفمتازول و سفوتتان بر باکتریوئیدس فراجیلیس و برخی از سویه‌های سراتیا اثر دارند، امّا روی هموفیلوس آنفلوانزا اثر چندانی ندارند. همانند اعضای نسل اول هیچ یک از این عوامل بر انتروکوک‌ها یا سودومونا آئروژینوزا تأثیر ندارند. سفالوسپورین‌های نسل اول، ممکن است علیه گونه‌های انتروباکتر فعال باشند، امّا در حال حاضر انواع جهش یافته‌های طبیعی به وجود آمده‌اند که به طور پیوسته ژن بتا لاکتاماز را بیان کرده و این ترکیبات (و نیز سفالوسپورین‌های نسل سوم) را هیدرولیز می‌کنند. برای درمان این گونه عفونت‌های انتروکوکی نباید از این داروها استفاده کرد.

فارماکوکینتیک و مقدار مصرف

A. خوراکی

سفاکلور، سفوروکسیم اکستیل، سفپروزیل و لوراکاربف می‌توانند به صورت خوراکی تجویز شوند. دوز معمول برای بزرگسالان ۱۰-۱۵mg/kg/d در ۲ یا ۴ دوز مجزا است. برای بچه‌ها باید ۲۰-۴۰mg/kg/d تا حداکثر ۱g/d تجویز شود. به استثنای سفوروکسیم اکستیل، معمولاً این داروها علیه پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین فعال نیستند و باید به دقت در این موارد به کار برده شوند و یا به هیچ‌وجه برای درمان عفونت‌های مشخص یا مشکوک به پنوموکوک‌ها به‌کار برده نشوند. سفاکلر، در مقایسه با سایرین نسبت به هیدرولیز با بتا لاکتاماز حساس‌تر است و به همین لحاظ کمتر استفاده می‌شود.

B. تزریقی

پس از ۱g انفوزیون وریدی مقادیر سرمی دارو، سطح خونی بیشتر سفالوسپورین‌های نسل دوم به ۷۵-۱۲۵mcg/mL می‌رسد. تزریق عضلانی دارو دردناک است و باید از آن خودداری کرد. دوزها و نیز حدود آنها برای هر نوع خاص متفاوت است (جدول ۲-۴۳). تفاوت‌های محسوسی در نیمه عمر، اتصال به پروتئین و فواصل دوز دارو وجود دارد. تمامی این داروها از راه

1- Cefoxitin
2- Cefmetazole
3- Cefotenan

کلیه‌ها پاکسازی می‌شوند و در موارد نارسایی کلیه باید حتماً تنظیم دوز شوند.

کاربردهای بالینی

سفالوسپورین‌های خوراکی نسل دوم علیه هموفیلوس آنفلوانزای تولیدکنندهٔ بتا لاکتاماز یا موراکسلاکاتارالیس[1] فعال هستند و در اصل در درمان سینوزیت، اوتیت یا عفونت‌های مجاری تنفسی تحتانی، این ارگانیسم‌ها در ایجاد آن نقش اساسی دارند به کار می‌روند. به علت فعالیت علیه بی‌هوازی‌ها (شامل B فراجیلیس)، سفوکسیتین، سفوتتان یا سفمتازول را می‌توان **برای** درمان عفونت‌های بی‌هوازی مخلوط از قبیل پریتونیت یا دیورتیکولیت به کار برد. سفوروکسیم برای درمان پنومونی **کسب‌شده از جامعه**[2] استفاده می‌شود زیرا علیه هموفیلوس آنفلوانزا یا کلبسیلا پنومونیه و پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین فعال است. اگرچه سفوروکسیم از سد خونی ـ مغزی عبور می‌کند، اما در درمان مننژیت نسبت به سفتریاکسون یا سفوتاکسیم کارآیی کمتری دارد و نباید استفاده شود.

سفالوسپورین‌های نسل سوم

شامل **سفوپرازون**[3]، **سفوتاکسیم**[4]، **سفتازیدیم**[5]، **سفتی‌زوکسیم**[6]، **سفتریاکسون**[7]، **سفکسیم**[8]، **سفپودوکسیم پروکستیل**[9]، **سفدینیر**[10]، **سفدیتورن پی‌وکسیل**[11]، **سفتی‌بوتن**[12] و **موکسالاکتام**[13] هستند.

فعالیت ضدباکتریایی

در مقایسه با گروه دوم، تعداد بیشتری از باکتری‌های گرم منفی را می‌پوشانند و برخی از آنها نیز از سد خونی ـ مغزی عبور می‌کنند. این عوامل علیه سیتروباکتر، سراتیا مارسسنس و پرووویدنسیا فعال هستند. این گروه برای مبارزه با سویه‌های نایسریا و هموفیلوس تولیدکنندهٔ بتا لاکتاماز نیز مفیدند. سفتازیدیم و سفوپرازون، تنها داروهای مفید علیه پسودومونا آئروژینوزا هستند. مانند داروهای نسل دوم، اینها نیز توسط بتا لاکتامازهای AmpC پیوسته رهش هیدرولیز می‌شوند و جهت مقابله با گونه‌های انتروباکتر قابل اعتماد نیستند. سراتیا، پرووویدنسیا و سیتروباکتر نیز سفالوسپورینازهای کد شونده کروموزومی تولید می‌کنند که در صورت بیان مداوم، می‌توانند نسبت به سفالوسپورین‌های نسل سوم مقاومت ایجاد کنند. سفتی‌زوکسیم، و موکسالاکتام علیه باکتریوئیدس فراجیلیس فعالند. سفکسیم، سفدینیر، سفتی‌بوتن و سفپودوکسیم پروکستیل، داروهای خوراکی هستند که همگی فعالیت مشابهی دارند، به جز این که سفکسیم و سفتی‌بوتن علیه پنوموکوک‌ها و استافیلوکوکوس اورئوس فعالیت کمتری دارند.

فارماکوکینتیک و مقدار مصرف

انفوزیون 1g سفالوسپورین تزریقی به صورت وریدی مقادیر سرمی ۶۰-۱۴۰mcg/mL از آن را ایجاد می‌کند. سفالوسپورین‌های نسل سوم به استثنای سفوپرازون و تمام سفالوسپورین‌های خوراکی به خوبی به داخل بافت‌ها و مایعات بدن، نفوذ می‌کنند مقادیر کافی از این آنتی‌بیوتیک‌ها به داخل مایع مغزی نخاعی نفوذ می‌کند که برای مهار بیشتر پاتوژن‌های حساس مناسب است.

نیمه عمر این داروها و فواصل دوزدهی آنها بسیار با هم تفاوت دارند: سفتریاکسون (نیمه عمر ۸-۷ ساعت) قابل تزریق به صورت هر ۲۴ ساعت یک بار با دوزاژ ۱۵-۵۰mg/kg/d است. دوز 1g، یک بار در روز برای درمان اغلب عفونت‌های شدید کافی است که البته برای درمان مننژیت 2g هر ۱۲ ساعت توصیه می‌شود. سفوپرازون (نیمه عمر = ۲ ساعت) می‌تواند هر ۱۲-۸ ساعت یک بار، با دوز ۲۵-۱۰۰mg/kg/d انفوزیون شود. بقیه داروهای این گروه (نیمه عمر ۱/۷-۱ ساعت) هر ۸-۶ ساعت یک بار با دوزاژ بین ۲ تا 12g/d بسته به شدت عفونت انفوزیون می‌شوند. سفکسیم را می‌توان به صورت خوراکی ۲۰۰mg دو بار یا ۴۰۰mg یک بار در روز، برای عفونت‌های مجاری ادراری تجویز نمود. به دلیل افزایش خطر بروز مقاومت سفکسیم در درمان عفونت‌های ادراری گنوکوکی و عفونت‌های گردن رحم غیر پیچیده توصیه نمی‌شود. سفتریاکسون عضلانی در ترکیب با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان عفونت‌های گنوکوکی کاربرد دارد. این دارو را می‌توان با دوز منفرد ۴۰۰mg برای عفونت‌های ساده مجاری ادراری و گردن رحم ناشی از گنوکوک‌ها به‌کار برد. دوز بزرگسالان سفپودوکسیم پروکستیل یا سفدیتورن پی‌وکسیل ۲۰۰-۴۰۰mg روزانه دو بار، سفتی‌بوتن، ۴۰۰mg یک بار در روز و سفدینیر ۳۰۰mg/12h است. راه اصلی دفع سفوپرازون و

1- Moraxella catarrhalis
2- Community-acquired pneumonia
3- Cefoperazone
4- Cefotaxime
5- Ceftazidime
6- Ceftizoxime
7- Ceftriaxone
8- Cefixime
9- Cefpodoxime proxetil
10- Cefdinir
11- Cefditorn pivoxil
12- Ceftibuten
13- Moxalactam

سفتریاکسون از راه مجاری صفراوی است، از این‌رو در بیماران دچار نارسایی کلیه، نیاز به تنظیم دوز نمی‌باشد. سایر داروهای این گروه از کلیه‌ها دفع می‌شوند و از این‌رو در صورت وجود نارسایی کلیوی تنظیم دوز باید صورت پذیرد.

کاربردهای بالینی

در درمان طیف گسترده‌ای از عفونت‌های شدید که با ارگانیسم‌های مقاوم که نسبت به بیشتر داروهای دیگر ایجاد می‌شوند، سفالوسپورین‌های نسل سوم قابل استفاده هستند. اگرچه به نظر می‌رسد سویه‌هایی که بتا لاکتامازهای وسیع‌الطیف را بیان می‌کنند به این عوامل حساس نباشند. در درمان عفونت‌های انتروباکتریایی، حتی اگر باکتری ایزوله در محیط آزمایشگاه، به دارو حساس باشد، به علت احتمال ایجاد مقاومت نباید تجویز شوند. از سفتریاکسون و سفوتاکسیم می‌توان برای درمان مننژیت‌ها شامل مننژیت ناشی از پنوموکوک‌ها، مننگوکوک‌ها، هموفیلوس آنفلوانزا و باکتری‌های میله‌ای روده‌ای حساس گرم منفی استفاده کرد، امّا در مننژیت ناشی از لیستریامونوسیتوژن قابل استفاده نیست. سفتریاکسون و سفوتاکسیم فعال‌ترین سفالوسپورین‌ها علیه سویه‌های پنوموکوکی غیرحساس به پنی‌سیلین‌ها هستند و برای درمان تجربی عفونت‌های وخیم با این سویه‌ها توصیه می‌شوند. مننژیتی که با سویه‌های پنوموکوکی بسیار مقاوم به پنی‌سیلین ایجاد می‌شود (مثلاً آنهایی که فقط به MICهای بالاتر از ۱mcg/mL پنی‌سیلین حساسند) حتی به این داروها نیز جواب نمی‌دهد و علاوه بر اینها ونکومایسین نیز باید تجویز شود. سایر کاربردهای این داروها شامل درمان تجربی سپسیس با علت ناشناخته در افراد با ایمنی طبیعی یا بیماران ضعف ایمنی و درمان عفونت‌هایی است که سفالوسپورین در درمان آنها کمترین عوارض را ایجاد می‌کند. در بیماران نوتروپنیک دارای تب و ضعف ایمنی، سفتازیدیم اغلب به همراه سایر آنتی‌بیوتیک‌ها تجویز می‌شود.

سفالوسپورین‌های نسل چهارم

سفپیم[1]، نمونه‌ای از داروهای این نسل است. این دارو مقاومت بیشتری به هیدرولیز با بتا ـ لاکتامازهای کروموزومی (مثلاً آنهایی که توسط انتروباکتر تولید می‌شوند) دارد. گرچه، این داروها ممکن است مانند ترکیبات نسل سوم، با بتالاکتامازهای گسترده طیف، هیدرولیز شود. سفپیم فعالیت خوبی علیه استافیلوکوک اورئوس و استرپتوکوک پنومونیه دارد. این دارو فعالیت ضد باکتریایی قوی بر ضد هموفیلوس و نایسریا دارد. به خوبی به داخل مایع مغزی نخاعی نفوذ می‌کند. توسط کلیه‌ها پاک می‌شود و نیمه عمری حدود ۲ ساعت دارد و ویژگی‌های فارماکوکینتیک آن بسیار شبیه سفتازیدیم است، اگرچه برخلاف آن فعالیت خوبی علیه بیشتر سویه‌های استرپتوکوکی غیرحساس به پنی‌سیلین دارد و می‌تواند در درمان عفونت‌های انتروباکتریایی مفید باشد.

سفالوسپورین‌های فعال در برابر استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین

در حال حاضر، آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام که در برابر استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین مؤثر می‌باشند، در حال ساخته‌شدن هستند. **سفتارولین**[2] **فوزامیل**، پیش‌داروی متابولیت فعال سفتارولین نخستین دارو از این دسته است که کاربرد بالینی دارد. اتصال به پروتئین ۲a متصل شونده به پنی‌سیلین، که باعث مقاومت به متی‌سیلین در استافیلوکوک‌ها می‌شود، افزایش یافته‌ای داشته و در نتیجه باعث فعالیت باکتری‌کشی در مقابل این گونه‌ها می‌گردد. هر دو تا حدودی در مقابل آنتروکوک‌ها و گرم منفی‌های وسیع‌الطیف مؤثر بوده، ولی هیچکدام در مقابل گونه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیعتر مؤثر نیستند. از آنجایی که تجربه بالینی با این داروها محدود می‌باشد، نقش آنها در درمان هنوز مشخص نشده است. سفتارولین در حال حاضر در درمان عفونت‌های پوستی و بافت نرم و پنومونی اکتسابی از جامعه کاربرد دارد.

اثرات جانبی سفالوسپورین‌ها

A. آلرژی

این داروها حساسیت‌زا بوده و ممکن است سبب بروز طیفی از واکنش‌های ازدیاد حساسیت مشابه پنی‌سیلین‌ها از جمله تب، آنافیلاکسی، بثورات جلدی، نفریت، گرانولوسیتوپنی و آنمی همولیتیک بشوند. بیمارانی که در معرض آنافیلاکسی ناشی از پنی‌سیلین هستند در معرض واکنش‌های ازدیاد حساسیت نسبت به سفالوسپورین نیز قرار دارند به هر حال هسته شیمیایی سفالوسپورین به طور خاصی متفاوت از پنی سیلین‌ها است بنابراین بسیاری از افراد با تاریخچه آلرژی نسبت به پنی‌سیلین ممکن است سفالوسپورین‌ها را تحمل کنند. به هر حال فرکانس آلرژی متقاطع بین دو گروه داروی بسیار کم (تقریباً ۱٪) است.

1- Cefepime
2- Ceftaroline

آلرژی متقاطع بین پنی‌سیلین‌ها، آمینوپنی‌سیلین‌ها و نسل‌های ابتدایی به سفالوسپورین‌ها بسیار رایج است. پنی‌سیلین‌ها، آمینوپنی‌سیلین‌ها، و سفالوسپورین‌های نسل اول حاوی یک زنجیره جانبی R-1 هستند که به نظر می‌رسد این زنجیره مشترک خطر واکنش‌های متقاطع بین این‌ها را افزایش می‌دهد. بیماران با سابقه آنافیلاکسی به پنی‌سیلین نبایستی سفالوسپورین‌های نسل اول و دوم را دریافت کنند، در حالی که می‌توانند سفالوسپورین‌های نسل سوم و چهارم را بگیرند البته تحت‌نظر و پایش پزشک معالج این تجویز بایستی صورت پذیرد.

B. سمیت

ممکن است درد شدید و التهاب موضعی پس از تزریق عضلانی یا ترومبوفلبیت پس از تزریق وریدی ایجاد شود. از جمله عوارض کلیوی، ایجاد نفریت بینابینی و حتی در مواردی، نکروز توبولی است که با چندین سفالوسپورین نشان داده شده و سبب جمع‌آوری سفالوریدین از بازار مصرف شده است.

سفالوسپورین‌هایی که محتوی یک گروه متیل تیوتترازول هستند (مثلاً سفاماندول[1]، سفوتتان[2] و سفوپرازون[3])، اغلب سبب هیپوپروترومبینمی و خونریزی می‌شوند که با تجویز خوراکی ویتامین K_1، ۱۰mg دو بار در هفته می‌توان از آن جلوگیری کرد. داروهایی که حلقهٔ متیل تیوتترازول دارند، همچنین ممکن است واکنش‌های شبه دی‌سولفیرام ایجاد کنند و بنابراین باید از الکل و یا داروهای الکلی در این موارد، اجتناب نمود.

■ سایر داروهای بتا لاکتامی

مونوباکتام‌ها

داروهایی هستند که دارای حلقهٔ مونوسیکلیک بتا لاکتام، هستند (شکل ۱-۴۳). طیف فعالیت آنها محدود به گرم منفی‌های هوازی (شامل پسودوموناآئروژنیوزا) است. برخلاف سایر آنتی‌باکتری‌های بتا لاکتام، علیه باکتری‌های گرم مثبت یا بی‌هوازی‌ها فعال نیستند. **آزترئونام**[4] تنها مونوباکتام مورد استفاده در آمریکا است. این دارو تشابهات ساختمانی با سفتازیدیم دارد؛ بنابراین طیف گرم منفی آن مشابه سفالوسپورین‌های نسل سوم می‌باشد. این دارو در مقابل بسیاری بتالاکتامازها، با ثبات بوده که البته بتالاکتامازهای AmpC و بتالاکتامازهای با طیف وسیع استثناهای قابل ذکر هستند. آزترئونام هر ۸ ساعت یک بار با دوز 1-2g تجویز می‌شود که مقادیر حداکثر غلظت سرمی آن به 100mcg/mL می‌رسد، نیمه عمر آن ۲-۱ ساعت است که در صورت وجود نارسایی کلیه بسیار طولانی‌تر می‌شود.

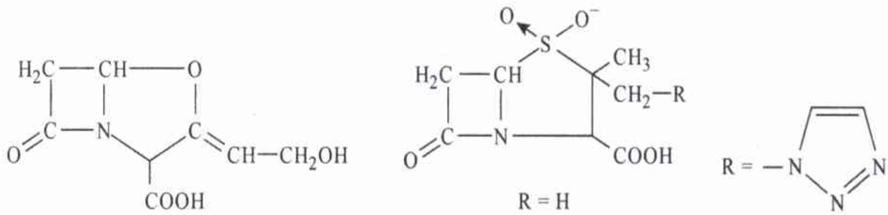
بیماران دارای آلرژی به پنی‌سیلین، آزترئونام را بی‌هیچ واکنشی تحمل می‌کنند. به ندرت بثورات جلدی یا افزایش آمینوترانسفرازهای سرم در طول مصرف ممکن است اتفاق بیفتد و عوارض عمده‌ای با آن گزارش نشده است. در بیمارانی با سابقه آنافیلاکسی نسبت به پنی‌سیلین، آزترئونام ممکن است برای درمان عفونت‌های جدی مانند پنومونی، مننژیت و سپسیس ایجاد شده با پاتوژن‌های گرم منفی حساس به‌کار رود.

مهارکننده‌های بتا ـ لاکتاماز [کلاوولانیک اسید[5]، سولباکتام[6] و تازوباکتام[7]]

این عوامل شبیه مولکول‌های دارای حلقهٔ بتا لاکتام هستند (شکل ۷-۴۳) امّا خاصیت ضدباکتریایی بسیار ضعیفی دارند. مهارکنندهٔ بالقوهٔ اغلب بتا لاکتامازهای باکتریایی هستند و می‌توانند پنی‌سیلین‌های قابل هیدرولیزشدن را از غیر فعال‌شدن آنزیمی حفاظت کنند. مهارکننده‌های بتا لاکتامازی، بیشترین فعالیت را علیه کلاس A آمبلر بتا لاکتامازها[8] دارند (به ویژه بتا لاکتامازهای کدشونده با عناصر قابل جابجایی پلاسمیدی [TEM][9]) از قبیل آنهایی که از استافیلوکوک‌ها، هموفیلوس آنفلوانزا، نایسریا گونوره، سالمونلا، شیگلا و اشریشیا کولی و کلبسیلا پنومونیه تولید می‌شوند. این عوامل مهارکننده‌های خوبی برای کلاس C بتا لاکتامازها (که معمولاً با کروموزوم‌ها کد شده و قابل القاء هستند و با انتروباکتر، سیتروباکتر، سراتیا مارسسنس و پسودوموناس آئروژینوزا تولید می‌شوند) نیستند امّا بتا لاکتامازهای کروموزومی باکتریوئیدها و موراکسلا کاتارالیس[10] را مهار می‌کنند.

این سه مهارکننده تفاوت کمی ازنظر فارماکولوژی، پایداری، قدرت و فعالیت با یکدیگر دارند که ازلحاظ درمانی کم اهمیت است. مهارکننده‌های بتا لاکتاماز تنها در ترکیب ثابتی با پنی‌سیلین‌های خاصی در دسترسند. گستره ضدباکتریایی حالت ترکیبی، توسط پنی‌سیلین موجود و نه مهارکنندهٔ بتا لاکتاماز تعیین می‌شود (ترکیبات ثابتی که در آمریکا در دسترس است در بخش فراورده‌های دردسترس لیست شده است). مهارکننده در

1- Cefamandol
2- Cefotetan
3- Cefmetazole
4- Aztreonam
5- Clavulanic acid
6- Sulbactam
7- Tazobactam
8- Ambler class A β-lactamases
9- Transposable element
10- Moraxella



Clavulanic acid   Sulbactam   Tazobactam

شکل ۷-۴۳. مهارکننده‌های بتا ـ لاکتاماز.

صورتی سبب افزایش گستره اثر پنی‌سیلین می‌شود که غیرفعال شدن پنی‌سیلین به‌علت آن بتا- لاکتامازی باشد که مهارکننده روی آن اثر دارد. مثلاً آمپی‌سیلین ـ سولباکتام علیه استافیلوکوک اورئوس تولیدکننده بتا- لاکتاماز و هموفیلوس آنفلوانزا فعال است امّا روی سراتیا که بتا- لاکتاماز تولیدی آن با سولباکتام قابل مهار شدن نیست، اثری ندارد. به همین ترتیب اگر یک‌سویه از پسودوموناس آئروژینوزا به پیپراسیلین مقاوم باشد، به ترکیب پیپراسیلین ـ تازوباکتام نیز مقاوم است، زیرا تازوباکتام مهارکنندهٔ بتا لاکتاماز کروموزومی تولیدشده توسط پسودوموناس آئروژینوزا نیست.

ترکیبات مهارکنندهٔ بتا لاکتاماز ـ پنی‌سیلین در درمان تجربی عفونت‌های ناشی از طیف وسیعی از پاتوژن‌ها در افراد با ایمنی طبیعی یا غیرطبیعی و درمان عفونت‌های مخلوط ناشی از هوازی‌ها و غیرهوازی‌ها از قبیل عفونت‌های داخل شکمی، قابل استفاده هستند. دوزهای تجویزی مشابه دوزهای مورد استفاده برای هر دارو به تنهایی است به جز این که پیپراسیلین در ترکیب پیپراسیلین ـ تازوباکتام به میزان 3-4g هر ۶ ساعت توصیه می‌شود. تنظیم در مورد نارسایی کلیه برپایه جزء پنی‌سیلین، صورت می‌پذیرد.

کارباپنم‌ها[1]

از لحاظ ساختاری شبیه آنتی‌بیوتیک‌های بتا ـ لاکتام هستند (شکل ۱-۴۳). **دوری‌پنم**[2]، **ارتاپنم**[3]، **ایمی‌پنم**[4] و **مروپنم**[5] در کشور آمریکا اجازهٔ تولید دارند. ایمی‌پنم نخستین داروی این دسته دارای طیف اثر وسیع و فعالیت خوب علیه بسیاری از باکتری‌های میله‌ای گرم منفی شامل پسودوموناس آئروژینوزا، ارگانیسم‌های گرم مثبت و بی‌هوازی‌ها است. نسبت به بیشتر بتا- لاکتامازها به غیر از کارباپنمازها، متالوبتالاکتامازها مقاوم است.

انتروکوکوس فاسیوم[6]، سویه‌های استافیلوکوکی مقاوم به متی‌سیلین، کلستریدیوم دی‌فیسیل، بورخولدریا سپاسیا[7] و استنوتروفوموناس مالتوفیلیا[8] به این داروها مقاوم هستند. ایمی‌پنم با دهیدروپپتیدازها در توبول‌های کلیه، غیرفعال شده و سبب غلظت‌های پایین دارو در ادرار می‌شود. سپس این دارو به همراه یک مهارکنندهٔ دهیدروپپتیداز کلیوی یعنی **سیلاستاتین**[9]، برای مصرف بالینی تجویز می‌شود. دوری‌پنم و مروپنم شبیه ایمی‌پنم هستند با این تفاوت که فعالیت آنها علیه هوازی‌های گرم منفی، کمی بیشتر و علیه گرم مثبت‌ها، کمی کمتر است. آنها آشکارا با دهیدروپپتیدازهای کلیه تخریب نمی‌شوند و بنابراین به مهارکننده نیاز ندارند. ارتاپنم فعالیت کمتری نسبت به سایر کارباپنم‌ها علیه پسودوموناس آئروژینوزا و گونه‌های آسینتوباکتر دارد و توسط دهیدروپپتیدازها نیز تخریب نمی‌شود.

کارباپنم‌ها به راحتی وارد بافت‌ها و مایعات بدن از جمله مایع مغزی نخاعی می‌شوند. همگی از راه کلیه پاک می‌شوند و در نارسایی کلیه باید تنظیم دوز شوند. دوز معمول ایمی‌پنم، ۰/۲۵-۰/۵g هر ۶ تا ۸ ساعت یک بار به صورت وریدی است (نیمه عمر = ۱ ساعت). دوز معمول مروپنم برای بزرگسالان ۰/۵-1g وریدی هر ۸ ساعت است. دوزاژ معمول بزرگسالان در مورد دوری‌پنم ۰/۵ گرم بوده که به صورت انفوزیون یا ۴ ساعته هر ۸ ساعت به کار می‌رود. ارتاپنم نیمه عمر طولانی‌تری (۴ ساعت) داشته و دوز مناسب آن 1g یک بار در روز به صورت وریدی یا عضلانی است. ارتاپنم عضلانی دردناک است و بنابراین همراه با لیدوکائین ۱٪ در هنگام تزریق عضلانی به کار برده می‌شود.

1- Carbapenems
2- Doripenem
3- Ertapenem
4- Imipenem
5- Meropenem
6- Enterococcus faecium
7- Burkholderia cepacia
8- Stenotrophomonas maltophilia
9- Cilastatin

کارباپنم، برای عفونت‌های ناشی از ارگانیسم‌های حساس از قبیل پسودوموناآئروژینوزا که به سایر داروهای موجود مقاوم است و نیز برای درمان عفونت‌های مخلوط هوازی و بی‌هوازی مفید است. کارباپنم‌ها علیه بسیاری از سویه‌های غیرحساس به پنی‌سیلین پنوموکوک‌ها فعالند. کارباپنم، در درمان عفونت‌های انتروباکتریایی بسیار مؤثر است، زیرا به تخریب‌شدن با بتا لاکتاماز تولید شده از این ارگانیسم‌ها مقاوم بوده مطالعات بالینی پیشنهاد می‌کنند که کارباپنم به‌عنوان درمان انتخابی جهت عفونت‌های ناشی از گرم منفی‌های تولیدکننده بتالاکتامازهای با طیف گسترده محسوب می‌شود. ارتاپنم کارایی خوبی علیه پسودوموناس آئروژینوزا ندارد و نباید برای درمان عفونت‌های ناشی از آن به کار رود. از ایمی‌پنم یا مروپنم با یا بدون یک آمینوگلیکوزید می‌توان در درمان بیماران تب‌دار نوتروپنیک استفاده کرد.

شایع‌ترین عارضه کارباپنم‌ها که بیشتر با ایمی‌پنم رخ می‌دهد، تهوع، استفراغ، اسهال، بثورات جلدی و واکنش در محل تزریق است. مقادیر زیاد ایمی‌پنم در بیماران دارای نقص کلیه سبب تشنج می‌شود. مروپنم، دوری‌پنم و ارتاپنم با احتمال کمتری تشنج ایجاد می‌کنند. بیمارانی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند، ممکن است به کارباپنم‌ها نیز حساسیت نشان دهند. اما بروز واکنش‌های متقاطع بسیار کم است.

■ آنتی‌بیوتیک‌های گلیکوپپتید ونکومایسین[1]

این آنتی‌بیوتیک توسط استرپتوکوکوس اورنیتالیس[2] و آمیکولاتوپسیس اُرینتالیس ساخته می‌شود و به‌جز فلاووباکتریوم، تنها علیه باکتری‌های گرم مثبت، فعال است. ونکومایسین گلیکوپپتیدی با وزن مولکولی ۱۵۰۰ بوده و در آب محلول و کاملاً پایدار است.

مکانیسم عمل و اساس مقاومت

ونکومایسین، سنتز دیوارهٔ سلول را با اتصال محکم به انتهای D-Ala-D-Ala پنتاپپتیدهای پپتیدوگلیکان ـ در حال ساخت مهار می‌کند (شکل ۵-۴۳). این عمل سبب مهار ترانس گلیکوزیلاز شده و از طویل‌شدن پپتیدوگلیکان و ایجاد پل‌های عرضی جلوگیری می‌کند. بنابراین پپتیدوگلیکان ضعیف شده و سلول مستعد لیزشدن می‌شود. دیوارهٔ سلولی هم آسیب می‌بیند که دلیل خاصیت ضدباکتریایی دارو محسوب می‌شود.

مقاومت به ونکومایسین در انتروکوک‌ها به علت تغییر محل اتصال D-Ala-D-Ala در بلوک‌های ساختمانی پپتیدوگلیکانی است که در آنها D-Ala انتهایی با D لاکتات جایگزین می‌شود. در این حالت یک پیوند مهم هیدروژنی که در تسهیل اتصال ونکومایسین به هدفش نقش مهمی دارد، از بین می‌رود. این مکانیسم در سویه‌های استرپتوکوکوس اورئوس (MIC≥۱۶mcg/mL)، که شاخص‌های مقاومت انتروکوکی را به دست آورده‌اند هم دیده می‌شود. مکانیسم کاهش حساسیت ونکومایسین در سویه‌های استرپتوکوکوس اورئوس با حساسیت متوسط به ونکومایسین (MIC= ۴–۸mcg/mL)، به‌طور کامل شناخته نشده است. به هر حال این گونه‌ها دارای متابولیسم دیواره سلولی تغییر یافته هستند که منجر به دیوارهٔ سلولی ضخیم با افزایش تعداد باقیمانده‌های D-Ala-D-Ala می‌شود، که به صورت جایگاه‌های اتصالی بن‌بست برای ونکومایسین عمل می‌کنند. ونکومایسین در دیوارهٔ سلولی به وسیله این اهداف کاذب قطعه‌قطعه شده و نمی‌تواند به محل عمل خود برسد.

فعالیت ضد باکتریایی

در غلظت‌های ۰/۵–۱۰mcg/mL برای باکتری‌های گرم مثبت، باکتریسید است. بیشتر پاتوژن‌های استافیلوکوکی شامل تولیدکنندگان بتا- لاکتاماز و انواع مقاوم به نفسیلین و متی‌سیلین با مقدار ۲mcg/mL یا کمتر از این دارو از بین می‌روند. ونکومایسین، استافیلوکوک‌ها را نسبتاً به کندی و آن هم در زمان تقسیم فعال می‌کشد. سرعتی که کمتر از پنی‌سیلین در محیط بدن یا آزمایشگاه است. در محیط آزمایشگاه، با جنتامایسین و استرپتومایسین علیه سویه‌های انتروکوکوس فاسیوم و انتروکوکوس ـ فاسیلیس که مقاومت زیادی نسبت به آمینوگلیکوزیدها ندارند، سینرژی دارد. ونکومایسین بر ضد بسیاری از باکتری‌های بی‌هوازی نظیر، کلستروديوم دیفیسیل مؤثر می‌باشد.

فارماکوکینتیک

ونکومایسین، به مقدار کم از روده‌ها جذب می‌شود و تنها برای درمان انتروکولیت ناشی از آنتی‌بیوتیک که توسط کلستریدیوم دیفیسیل[3] ایجاد شده باشد به کار می‌رود. باید به صورت وریدی تزریق شود. انفوزیون وریدی یک گرمی یک ساعته سطح خونی را به مدت ۲-۱ ساعت به میزان ۱۵–۳۰mcg/mL حفظ می‌کند. دارو در تمام بدن بخش می‌شود. در صورت وجود التهاب

1- Vancomycin
2- Streptococcus orientalis
3- C.difficile

منتژیتی غلظت آن در مایع مغزی نخاعی به ۳۰-۷٪ مقدار سرمی آن می‌رسد. ۹۰ درصد دارو از راه فیلتراسیون گلومرولی دفع می‌شود و بنابراین در نارسایی کلیه دارو به مقدار زیاد در بدن تجمع پیدا می‌کند (جدول ۲-۴۳) در بیمارانی که فاقد کلیه عملکردی باشند، نیمه عمر ونکومایسین به ۱۰-۶ روز می‌رسد. مقادیر قابل توجهی از ونکومایسین (تقریباً ۵۰٪) در طی یک همودیالیز استاندارد، وقتی یک غشاء مدرن با جریان زیاد استفاده می‌شود، برداشته می‌شود.

کاربردهای بالینی

ونکومایسین تزریقی درمان عفونت‌های خونی یا اندوکاردیت استافیلوکوکی مقاوم به متی‌سیلین است اما اثربخشی آن در درمان عفونت‌های شدید از قبیل اندوکاردیت ناشی از سویه‌های حساس به متی‌سیلین، به اندازهٔ پنی‌سیلین ضد استافیلوکوکی نمی‌باشد. ونکومایسین همراه با جنتامایسین رژیم درمانی قابل انتخاب برای درمان اندوکاردیت انتروکوکی در بیمار دارای آلرژی شدید به پنی‌سیلین است. ونکومایسین همچنین (در ترکیب با سفوتاکسیم، سفتریاکسون یا ریفامپین)، برای درمان مننژیت ناشی از یا مشکوک به ایجاد با یک سویه پنوموکوکی بسیار مقاوم به پنی‌سیلین (MIC> ۱mcg/mL) دوز توصیه شده در بیماران با عملکرد کلیوی نرمال ۶۰mg/kg/d-۳۰ در دو یا سه دوز مجزا است. دوز مورد نظر برای بیشتر عفونت‌ها در بزرگسالان با کلیه سالم ۱g هر ۱۲ ساعت (۳۰mg/kg/d) می‌باشد. به‌هرحال این دوز از طریق غلظت‌های توصیه شده (۲۰-۱۵ mcg/mL) برای عفونت‌های سل به‌دست نمی‌آید. در عفونت‌های شدید دوز اولیه ۶۰-۴۵ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز آغاز شده و تیتراسیون تا دستیابی به سطح ۲۰-۱۵ میکروگرم در میلی‌لیتر ادامه یابد و در کودکان ۴۰mg/kg/d در ۳ تا ۴ دوز مجزا است. کلیرانس ونکومایسین به‌طور مستقیم متناسب با کلیرانس کراتینین است که در بیماران دچار نارسایی کلیه، کاهش می‌یابد. در بزرگسالان فاقد کلیه عملکردی، تنها دوز ۱g و پس از آن ۵۰۰mg یک بار در هفته کافی است. در بیمارانی که دورهٔ درمان طولانی دارند، غلظت‌های سرمی باید چک شود. حداقل غلظت توصیه شده ۱۵mcg/mL-۱۰ برای درمان عفونت‌های ملایم تا متوسط نظیر سلولیت و ۲۰mcg/mL-۱۵ برای عفونت‌های شدید نظیر اندکاردیت و پنومونی نکروز شونده است.

ونکومایسین خوراکی به میزان ۰/۱۲۵ تا ۰/۲۵ گرم هر ۶ ساعت برای درمان انتروکولیت آنتی‌بیوتیکی ایجاد شده توسط کلستریدیوم دیفیسیل استفاده می‌شود. به دلیل پیدایش انتروکوک‌های مقاوم به ونکومایسین و اثر انتخابی ونکومایسین خوراکی بر این ارگانیسم‌های مقاوم، طی دو دهه اخیر مترونیدازول به عنوان درمان اولیه بر ونکومایسین ترجیح دارد. اما به‌هر حال به نظر نمی‌رسد مصرف ونکومایسین خوراکی عامل خطری برای ایجاد مقاومت نسبت به ونکومایسین در انتروکوک‌ها باشد. به‌علاوه اطلاعات بالینی اخیر پیشنهاد کننده آن است که ونکومایسین نسبت به مترونیدازول با پاسخ بالینی بهتری در بیشتر موارد آنتروکولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل همراه است. بنابراین وانکومایسین خوراکی ممکن است به عنوان خط اول درمان برای موارد شدید یا آنها که به مترونیدازول پاسخ نمی‌دهند، مورد استفاده قرار گیرد.

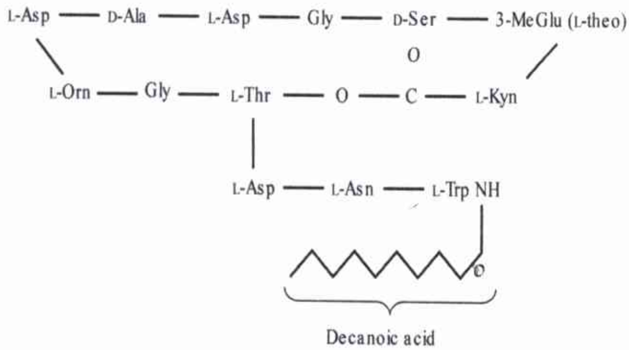
عوارض جانبی

در ۱۰ درصد موارد رخ می‌دهد، امّا اغلب این عوارض خفیف است. ونکومایسین سبب تحریک بافت و ایجاد فلبیت در محل تزریق می‌شود. ممکن است تب و لرز رخ دهد. عوارض گوش با آن نادر است و با انواع جدید عوارض کلیوی ناشایع است. گرچه تجویز با سایر داروهای ایجادکنندهٔ عوارض شنوایی[1] یا کلیوی از قبیل آمینوگلیکوزید، خطر این درگیری را افزایش می‌دهد. عارضه شنوایی را می‌توان با نگهداشتن حداکثر غلظت سرم زیر ۶۰mcg/mL، به حداقل رساند. در میان تمام واکنش‌های شایع، سندرم "مرد قرمز یا گردن قرمز"[2] شایع است. این قرمزی و برافروختگی در اثر آزادشدن هیستامین ایجاد می‌شود و می‌توان با طولانی‌کردن مدت زمان انفوزیون دارو به ۲-۱ ساعت و یا با پیش‌درمانی با یک آنتی‌هیستامین نظیر دیفن‌هیدرامین به‌طور گسترده از بروز آن جلوگیری کرد.

تئی‌کوپلانین[3]

آنتی‌بیوتیک گلیکوپپتیدی است که مکانیسم عمل و طیف اثر ضدباکتری آن بسیار مشابه ونکومایسین است، برخلاف ونکومایسین هم به صورت عضلانی و هم وریدی قابل استفاده است. نیمه عمر طولانی (۷۰-۴۵ ساعت) دارد که اجازه تجویز تنها یک بار در روز را می‌دهد. در اروپا در دسترس است، اما در آمریکا به تأیید نرسیده است.

1- Ototoxicity
2- «Red Man» or «Red Neck»
3- Teicoplanin



شکل ۸-۴۳. ساختمان داپتومایسین.

تلاوانسین[1]

تلاوانسین یک لیپوگلیکوپپتید مشتق از ونکومایسین است. تلاوانسین در برابر باکتری‌های گرم مثبت شامل گونه‌هایی که حساسیت آنها به ونکومایسین کاهش یافته، فعال است. تلاوانسین مانند ونکومایسین، سنتز دیواره سلولی را با اتصال به انتهای D-Ala-D-Ala پپتیدوگلیکان در دیوارهٔ سلولی در حال رشد مهار می‌کند. در مجموع، دارو غشای سلول باکتری را هدف قرار داده و موجب اختلال پتانسیل غشا و افزایش نفوذپذیری آن می‌گردد. نیمه عمر تلاوانسین تقریباً ۸ ساعت است که می‌توان از یک دوز داخل وریدی یک بار در روز استفاده کرد. تلاوانسین به منظور درمان عفونت‌های پوستی و بافت نرم و پنومونی‌های بیمارستانی در دوزهای ۱۰mg/kg به‌صورت IV یک بار در روز به تأیید رسیده است. برخلاف ونکومایسین پایش سطح سرمی تلاوانسین ضروری نیست. تلاوانسین قابلیت تراتوژنتیکی داشته، بنابراین از مصرف آن در خانم‌های آبستن بایستی خودداری کرد.

دالباوانسین[2]

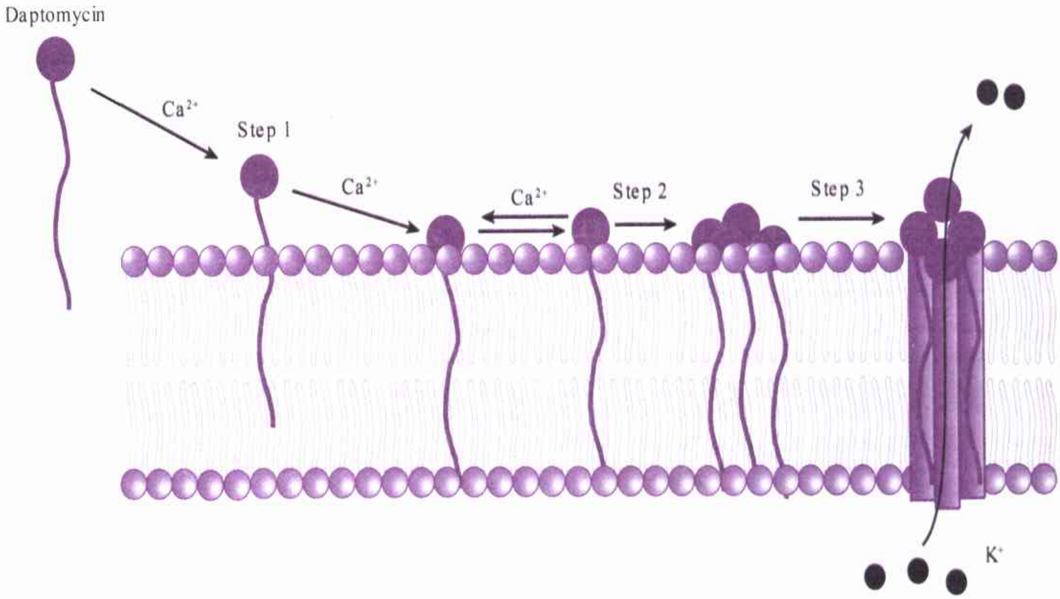
دالباوانسین لیپوگلیکوپپتیدی صناعی است که از تئی‌کوپلانین مشتق می‌شود. دالباوانسین همان مکانیسم عمل ونکومایسین و تئی‌کوپلانین را دارد، ولی فعالیت تأیید شده‌ای در مقابل بسیاری باکتری‌های گرم مثبت، شامل استافیلوکوک طلایی مقاوم به پنی‌سیلین و با واسطه ونکومایسین دارد. این دارو در مقابل بیشتر گونه‌های آنتروکوک مقاوم به ونکومایسین فعال نیست. دالباوانسین نیمه عمر بسیار طولانی معادل ۱۱-۶ روز داشته بنابراین می‌تواند به صورت مصرف داخل وریدی یک بار در هفته به‌کار می‌رود. دلباوانسین در درمان عفونت‌های پوست و بافت نرم و عفونت‌های خونی ناشی از کاتتر مورد مطالعه قرار می‌گیرد. در حال حاضر در حال بررسی به منظور تأثیر در ایالات متحده آمریکا است.

■ سایر مهارکننده‌های ساخت دیواره یا غشای سلولی

داپتومایسین[3]

لیپوپپتید حلقوی جدید و از محصولات فرمانتاسیون استرپتومایسس رزئوپروس[4] است (شکل ۸-۴۳). این دارو دهه‌ها پیش کشف شد، ولی فقط به تازگی که موضوع نیاز به داروهای فعال در مقابل ارگانیسم‌های مقاوم خیلی حاد شده، تکمیل شده است. طیف فعالیت آن مشابه ونکومایسین است، به‌جز این که فعالیت باکتریوسیدی سریع‌تری در محیط آزمایشگاه دارد و علیه سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس فعالیت دارد. مکانیسم عمل آن دقیقاً شناخته نشده، امّا مشخص شده است که از راه ورود وابسته به کلسیم انتهای لیپیدی آن، دارو به غشاء سلولی متصل می‌شود. این موضوع باعث دپلاریزه‌شدن غشاء سلولی با خروج پتاسیم از سلول و مرگ سریع سلولی می‌گردد (شکل

1- Telavancin
2- Dalbavancin
3- Daptomycin
4- Streptomyces roseoporus



شکل ۹-۴۳. مکانیسم عمل پیشنهادی داپتومایسین. داپتومایسین ابتدا به غشاء سیتوپلاسمیک متصل شده (مرحله ۱) و بعد در یک روش وابسته به کلسیم باعث تشکیل کمپلکس‌ها می‌گردد (مراحل ۲ و ۳) تشکیل کمپلکس، احتمالاً با تشکیل منفذ و دپولاریزاسیون غشاء موجب از دست رفتن سریع پتاسیم سلولی می‌گردد. سپس توقف DNA، RNA و ساخت پروتئین رخ می‌دهد که به مرگ سلولی می‌انجامد. لیز سلولی رخ نمی‌دهد.

۹-۴۳). این دارو از راه کلیه‌ها پاکسازی می‌شود. دوز توصیه شده آن ۴mg/kg برای درمان عفونت‌های پوست و بافت‌های نرم و ۶mg/kg برای درمان باکتریمی و اندوکاردیت به صورت تجویز یک بار در روز در افراد با کلیه طبیعی و یک روز در میان در بیمارانی است که کلیرانس کراتینین در آنها کمتر از ۳۰mL/min، است. بسیاری از کارشناسان مصرف دوزهای ۸-۱۰mg/kg/dose داپتومایسین را در عفونت‌های شدید توصیه می‌کنند. این دوزهای بالا به نظر بی‌خطر بوده و به راحتی تحمل می‌شوند اگرچه شواهد افزایش کارآیی آن هنوز کامل نمی‌باشد. در کارآزمایی‌های بالینی مشخص شده است که قدرت داپتومایسین معادل اثربخشی ونکومایسین است. این دارو می‌تواند سبب میوپاتی شود بنابراین میزان کراتین فسفوکیناز خون باید هر هفته پایش شود. سورفاکتانت ریه سبب آنتاگونیزه‌شدن داپتومایسین می‌شود بنابراین در درمان پنومونی نباید از آن استفاده شود. داپتومایسین همچنین سبب پنومونیت ناشی از آلرژی در بیمارانی که مصرف طولانی‌مدت از این دارو را دارند، می‌شود (بیش از دو هفته). مواردی از شکست درمان گزارش شده که همراه با افزایش MIC داپتومایسین در نمونه‌های بالینی در طول درمان رخ داده است. ارتباط بین افزایش MIC و شکست درمان در اینجا نامشخص است. این دارو جایگزین قدرتمندی برای ونکومایسین بوده و هنوز کاربردهای درمانی آن کاملاً شناسایی نشده است.

فسفومایسین

فسفومایسین ترومتامول[۱]، نمک پایداری از فسفومایسین[۲] است که مراحل ابتدایی سنتز دیواره سلولی باکتری را (شکل ۵-۴۳) مهار می‌کند. آنالوگ فسفوانول پیرووات است و از لحاظ ساختاری به هیچ یک از آنتی‌بیوتیک‌های دیگر شباهتی ندارد. این دارو آنزیم سیتوپلاسمی انول پیرووات ترانسفراز را با اتصال کووالان به ریشه‌های سیستئین جایگاه فعال، مهار کرده واکنش افزوده‌شدن فسفوانول پیرووات به UDP-N استیل گلوکز آمین را مهار می‌کند. این واکنش نخستین مرحله در شکل‌گیری UDP-N استیل مورامیک اسید یعنی پیش‌ساز N- استیل‌مورامیک اسید

1- Fosfomycin trometamol　2- Phosphomycin

است که تنها در دیواره‌های سلولی باکتری یافت می‌شود. دارو از راه سیستم‌های انتقال گلوکز ۶- فسفات یا گلیسروفسفات به داخل سلول باکتری وارد می‌شود و انتقال ناکافی دارو به داخل می‌تواند باعث مقاومت شود.

این دارو در غلظت‌های کمتر از 125mcg/mL هم علیه گرم منفی‌ها و هم گرم مثبت‌ها فعال است. در محیط‌های کشت میکروبی حاوی گلوکز -۶- فسفات، حتماً باید برای به حداقل رساندن جواب‌های مثبت کاذب به مقاومت، آزمون‌های حساسیت انجام شود. در محیط آزمایشگاه ترکیب این دارو با مهارکننده‌های بتا لاکتاماز، آمینوگلیکوزیدها یا فلوروکینولون‌ها، سبب سینرژی شده است.

فسفومایسین ترومتامول، هم به شکل خوراکی و هم تزریقی در دسترس است، اگرچه فقط نوع خوراکی آن در آمریکا برای مصرف به تأیید رسیده است. فراهمی‌زیستی نوع خوراکی نزدیک به ۴۰ درصد است. حداکثر غلظت سرمی ۱۰ و 30mcg/mL به ترتیب به دنبال یک دوز ۲ یا ۴ گرمی خوراکی ایجاد می‌شود. نیمه عمر آن نزدیک به ۴ ساعت است و به‌طور فعال از راه کلیه دفع می‌شود، به طوری که غلظت‌های ادراری آن جهت بیشتر پاتوژن‌های مجاری ادراری از MIC تجاوز می‌کند.

در زنان برای درمان عفونت‌های قسمت‌های تحتانی مجاری ادراری استفاده از تک دوز منفرد 3g تأیید شده است. در دوران بارداری هم استفاده از آن بی‌مانع است.

باسیتراسین[1]

یک مخلوط پپتیدی حلقوی است که نخستین بار در سال ۱۹۴۳ از سویهٔ کمیاب - باسیلوس سوبتیلیس[2] به‌دست آمد. بر ضد ارگانیسم‌های گرم مثبت فعال است. این دارو با تداخل با دفسفوریلاسیون در چرخهٔ حمل لیپید که زیر واحدهای پپتیدوگلیکانی را برای دیوارهٔ سلولی در حال رشد فراهم می‌کند، شکل‌گیری دیواره را مهار می‌کند (شکل ۵-۴۳). هیچ واکنش متقاطعی بین باسیتراسین و سایر داروهای ضدباکتری دیده نشده است.

مصرف سیستمیک این دارو سبب عوارض شدید کلیوی (بسیار نفروتوکسیک است) می‌شود و بنابراین فقط باید به صورت موضعی مصرف شود (فصل ۶۱). این دارو جذب ضعیفی دارد، مصرف موضعی آن سبب فعالیت ضدباکتری موضعی بدون هیچ گونه مسمومیت سیستمیک می‌شود. شکل پمادی آن محتوی ۵۰۰ واحد در هر گرم بوده (اغلب در ترکیب با پلی‌میکسین یا نئومایسین) و در مهار فلور مخلوط باکتریایی سطح زخم‌های پوستی یا غشاهای موکوسی کاربرد دارد. محلول‌های محتوی ۲۰۰-۱۰۰۰ واحد در میلی‌لیتر در سالین، برای شستشوی مفاصل، زخم‌ها و یا حفرهٔ جنب مناسب است.

سیکلوسرین

استرپتومایسیس اورکیدوس[3] تولیدکننده سیکلوسرین است. در آب محلول و در pH اسیدی بسیار ناپایدار است. سیکلوسرین[4] بسیاری از ارگانیسم‌های گرم منفی و گرم مثبت را مهار می‌کند، امّا ویژه درمان سل ناشی از سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به داروهای خط اول است. این دارو یک آنالوگ ساختاری برای D- آلانین است و از قرارگیری D- آلانین در پنتاپپتید پپتیدوگلیکانی با مهار آنزیم‌های آلانین راسماز (که سبب تبدیل L- آلانین به D- آلانین می‌شود) و D- آلانیل -D- آلانین لیگاز (شکل ۵-۴۳) جلوگیری می‌کند. پس از بلع 0/25g، سطوح خونی آن به 20-30mcg/mL می‌رسد که برای مهار بسیاری از سویه‌های مایکوباکتریا و باکتری‌های گرم منفی کافی است. بیشتر دارو به صورت فعال به داخل ادرار ترشح می‌شود. دوزاژ آن برای درمان سل، ۰/۵ تا 1g/d در ۲ تا ۳ دوز مجزا می‌باشد.

سیکلوسرین ممکن است مسمومیت‌های جدی وابسته به دوز در سیستم عصبی مرکزی ایجاد کند که از نشانه‌های آن سردرد، رعشه (ترمور)، سایکوز (جنون) حاد و تشنج است. با نگهداشتن دوز خوراکی زیر 0/75g/d می‌توان از بروز اغلب این علائم جلوگیری کرد.

پاسخ مطالعه مورد

یک سفالوسپورین وریدی نسل سوم (سفتریاکسون یا سفوتاکسیم) قدرت کافی در نفوذ به مننژ ملتهب را دارا بوده و بر ضد باکتری‌های معمول عامل پنومونی اکتسابی از جامعه و مننژیت (پنوموکوک، مننگوکوک، هموفیلوس) فعال می‌باشد، لذا بایستی از این نوع سفالوسپورین‌ها استفاده کرد. ونکومایسین نیز بایستی تا زمان مشخص شدن نتایج کشت و حساسیت در بیمار، در مواردی که با پنوموکوک‌های مقاوم دچار عفونت شده تجویز شود. اگرچه که این بیمار تاریخچه‌ای از ابتلا به راش ناشی از آموکسی‌سیلین را دارد اما

1- Bacitracin
2- B.subtilis
3- Streptomyces orchidaceus
4- Cycloserin

علائمی از واکنش‌های آنافیلاکتیک دردی مشاهده نمی‌شود. آمینوپنی‌سیلین‌ها معمولاً سبب راش شده که توسط واکنش‌های آلرژیک تیپ ۱ مشخص نمی‌شود. در این نمونه واکنش‌های متقاطع با سفالوسپورین‌ها، به ویژه سفالوسپورین‌های نسل سوم، غیر متحمل است. و بیمارانی که با بیماری تهدیدکننده حیات مواجهه هستند نیازمند درمان با آنتی‌بیوتیک‌های مناسب و تأیید شده می‌باشند.

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
PENICILLINS	
Amoxicillin	Generic, Amoxil, others
Amoxicillin/potassium clavulanate[1]	Generic, Augmentin
Ampicillin	Generic
Ampicillin/sulbactam sodium[2]	Generic, Unasyn
Carbenicillin	Geocillin
Dicloxacillin	Generic, Dynapen
Nafcillin	Generic, Unipen
Oxacillin	Generic, Prostaphlin
Penicillin G	Generic, Pentids, Pfizerpen
Penicillin G benzathine	Permapen, Bicillin
Penicillin G procaine	Generic
Penicillin V	Generic, V-Cillin, Pen-Vee K, others
Piperacillin	Pipracil
Piperacillin and tazobactam sodium[3]	Zosyn
Ticarcillin	Ticar
Ticarcillin/clavulanate potassium[4]	Timentin
CEPHALOSPORINS & OTHER BETA-LACTAM DRUGS	
Narrow-spectrum (first-generation) cephalosporins	
Cefadroxil	Generic, Duricef
Cefazolin	Generic, Ancef, Kefzol
Cephalexin	Generic, Keflex, others
Intermediate-spectrum (second-generation) cephalosporins	
Cefaclor	Generic, Ceclor
Cefmetazole	Zefazone
Cefotetan	Generic, Cefotan
Cefoxitin	Generic, Mefoxin
Cefprozil	Generic, Cefzil
Cefuroxime	Generic, Ceftin, Kefurox, Zinacef
Loracarbef	Lorabid
Broad-spectrum (third- & fourth-generation) cephalosporins	
Cefdinir	Generic, Omnicef
Cefditoren	Spectracef
Cefepime	Generic, Maxipime
Cefixime	Suprax
Cefotaxime	Generic, Claforan
Cefpodoxime proxetil	Generic, Vantin
Ceftaroline fosamil	Teflaro
Ceftazidime	Generic, Fortaz, Tazicef
Ceftibuten	Generic, Cedax
Ceftizoxime	Cefizox
Ceftriaxone	Generic, Rocephin
Monobactam & Carbapenems	
Aztreonam	Generic, Azactam, Cayston
Doripenem	Doribax
Ertapenem	Invanz
Imipenem/cilastatin	Generic, Primaxin IM, Primaxin IV
Meropenem	Generic, Merrem IV
OTHER DRUGS DISCUSSED IN THIS CHAPTER	
Cycloserine	Generic, Seromycin
Daptomycin	Cubicin
Fosfomycin	Monurol
Telavancin	Vibativ
Vancomycin	Generic, Vancocin, Vancoled

[1] Clavulanate content varies with the formulation; see package insert.
[2] Sulbactam content is half the ampicillin content.
[3] Tazobactam content is 12.5% of the piperacillin content.
[4] Clavulanate content 0.1 g.

خلاصه: آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و دیگر آنتی‌بیوتیک‌های فعال در دیوارهٔ سلولی و غشا

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات
پنی‌سیلین‌ها				
• پنی‌سیلین G	جلوگیری از سنتز دیواره سلولی باکتری با اتصال و مهار ترانس‌پپتیداز دیواره سلولی	اثر باکتری‌کشی سریع در مقابل باکتری‌های حساس	عفونت‌های استرپتوکوکی، عفونت‌های مننگوکوکی، نوروسیفیلیس	مصرف IV • کلیرانس کلیوی سریع (نیمه عمر ۳۰ دقیقه، از این‌رو نیازمند دوزهای متعدد هر ۴ ساعت) • سمیت: ازدیاد حساسیت فوری، بثورات، تشنج.

- پنی‌سیلین V: خوراکی، سطوح پایین سیستمیک، مصرف گسترده آن را محدود می‌کند.
- بنزاتین پنی‌سیلین، پروکائین پنی‌سیلین: داخل عضلانی،فورمولاسیون طولانی‌اثر.
- نفسیلین، اگزاسیلین: داخل وریدی، پایداری را به بتالاکتاماز استافیلوکوکی اضافه می‌کند، کلیرانس صفراوی
- آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، تیکارسیلین، پیپراسیلین؛ فعالیت بیشتر علیه باکتری گرم منفی؛ اضافه‌شدن مهارکننده بتالاکتاماز، فعالیت بر علیه بسیاری باکتری‌های تولیدکننده بتالاکتاماز را اعاده می‌کند.

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات
سفالوسپورین‌ها				
• سفازولین	ممانعت از سنتز دیواره سلولی باکتری با اتصال و مهار ترانس‌پپتیداز دیواره سلولی	اثر باکتری‌کشی سریع در مقابل باکتری‌های حساس	عفونت‌های پوست و بافت نرم، عفونت‌های دستگاه ادراری، پروفیلاکسی برای جراحی	مصرف IV • کلیرانس کلیوی (نیمه عمر ۱/۵ ساعت) • دوز هر ۸ ساعت • نفوذ ضعیف در CNS • سمیت: بثورات، تب دارویی

- سفالکسین: خوراکی، داروی نسل اول، برای درمان عفونت‌های پوست و بافت نرم و عفونت‌های دستگاه ادراری.
- سفوروکسیم: خوراکی و داخل وریدی، داروی نسل دوم، فعالیت پیشرفته بر علیه پنوموکوک و هموفیلوس آنفلوانزا.
- سفوتتان، سفوکسیتین: داخل وریدی، داروی نسل دوم، فعالیت بر علیه باکتروئید فراژیلیس، اجازه استفاده از آن را در عفونت‌های شکم/ لگن می‌دهد.
- سفتریاکسون: داخل وریدی، داروی نسل سوم، کلیرانس مخلوط با نیمه عمر طولانی (۶ ساعت)، نفوذ خوب در CNS، استفاده‌های متعدد شامل پنومونی، منتژیت، پیلونفریت و گنوره.
- سفوتاکسیم: داخل وریدی، نسل سوم، مشابه سفتریاکسون؛ هر چند، کلیرانس کلیوی و نیمه عمر یک ساعت است.
- سفتازیدیم: داخل وریدی، داروی نسل سوم، فعالیت گرم مثبت ضعیف، فعالیت خوب برضد پسودوموناس
- سفپیم: وریدی، داروی نسل چهارم، فعالیت وسیع با فعالیت زیادی علیه بتالاکتاماز ۱ کروموزومی
- سفتارولین: داخل وریدی، فعال در مقابل استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین، فعالیت گرم منفی گسترده (علیه پسودوموناس فعال نیست).

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات
کارباپنم‌ها				
• ایمی‌پنم - سیلاستاتین	جلوگیری از سنتز دیوارهٔ سلولی باکتری با اتصال و مهار ترانس‌پپتیداز دیوارهٔ سلولی	اثر باکتری‌کشی سریع در مقابل باکتری‌های حساس	عفونت‌های جدی مانند پنومونی و سپسیس	مصرف IV • کلیرانس کلیوی (نیمه عمر ۱ ساعت) • دوز هر ۸-۶ ساعت • سیلاستاتین برای جلوگیری از هیدرولیز به وسیله دی‌هیدروپپتیداز کلیوی اضافه شده است • سمیت: تشنج به‌ویژه در نارسایی کلیه یا با دوزهای بالا (‎>۲g/d‎)

خلاصه: آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و دیگر آنتی‌بیوتیک‌های فعال در دیوارهٔ سلولی و غشا (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات
• مروپنم، دوری‌پنم: داخل وریدی، فعالیت مشابه ایمی‌پنم؛ پایدار در مقابل دی‌هیدروپپتیداز کلیوی، شیوع کمتر تشنج.				
• ارتاپنم: داخل وریدی، نیمه عمر طولانی‌تر اجازه دوز یک بار در روز را می‌دهد، بدون فعالیت در برابر پسودوموناو اسینتوباکتر				
مونوباکتام‌ها				
• آزترئونام	جلوگیری از سنتز دیواره سلولی باکتری با اتصال و مهار ترانس‌پپتیداز دیوارهٔ سلولی	اثر باکتری‌کشی سریع در مقابل باکتری‌های حساس	عفونت‌های ایجاد شده با هوازی‌ها، باکتری‌های گرم منفی در بیماران با ازدیاد حساسیت فوری نسبت به پنی‌سیلین‌ها	مصرف IV • کلیرانس کلیوی با نیمه عمر ۱/۵ ساعت • دوز هر ۸ ساعت • سمیت: حساسیت‌زایی متقاطع با پنی‌سیلین‌ها ندارد.
گلیکوپپتید				
• ونکومایسین	مهار سنتز دیوارهٔ سلولی با اتصال به انتهای D-Ala-D-Ala پپتیدوگلیکان نوظهور	اثر باکتری‌کشی در مقابل باکتری‌های حساس، اثر کشندگی آهسته‌تر از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام	عفونت‌های ایجاد شده با باکتری‌های گرم مثبت شامل سپسیس، اندوکاردیت و مننژیت • کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل (فورمولاسیون خوراکی)	خوراکی و IV • کلیرانس کلیوی (نیمه عمر ۶ ساعت) • دوز شروع ۳۰mg/kg/d در دو یا سه دوز جداگانه در بیماران با عملکرد طبیعی کلیوی • غلظت ۱۰-۱۵mcg/mL برای بیشتر عفونت‌ها کافی است • سمیت: سندرم «مرد قرمز» • سمیت کلیوی ناشایع.
• تئی‌کوپلانین: داخل وریدی؛ مشابه وانکومایسین غیر از نیمه عمر طولانی (۴۵-۷۵h) که اجازه دوز یک بار در روز را می‌دهد.				
• دالباوانسین: داخل وریدی؛ نیمه عمر خیلی طولانی (روز ۱۱-۶) اجازه مصرف یک بار در هفته را می‌دهد، بسیار فعالتر از وانکومایسین.				
• تلاوانسین: داخل وریدی، مکانیسم عمل دوگانه منجر به بهبود فعالیت در مقابل باکتری‌ها می‌شود که حساسیت آنها به وانکومایسین کاهش یافته است.				
لیپوپپتید				
• داپتومایسین	به غشاء سلولی متصل شده، باعث دپولاریزاسیون و مرگ سلول می‌شود.	اثر باکتری‌کشی در مقابل باکتری‌های حساس • اثر باکتری‌کشی بسیار سریع‌تر از وانکومایسین	عفونت‌های ایجاد شده با باکتری‌های گرم مثبت شامل سپسیس و اندوکاردیت	مصرف IV • کلیرانس کلیوی (نیمه عمر ۸ ساعت) • دوز یک بار در روز • با سورفاکتانت ریوی غیرفعال می‌شود، از این‌رو در پنومونی نمی‌توان از آن استفاده کرد • سمیت: میوپاتی، کنترل هفتگی سطوح کراتینین فسفوکیناز پیشنهاد می‌گردد.

۱. پژوهشی

فصل

۴۴ تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، کلرامفنیکل، استرپتوگرامین‌ها و اُگزالودینون‌ها

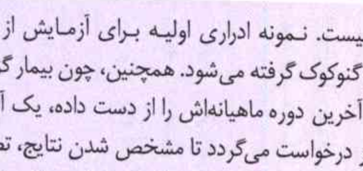
مطالعه مورد

خانمی ۱۹ ساله، بدون سابقهٔ پزشکی قابل توجه، با شکایت از سابقهٔ دو هفته ترشح واژینال بدبو، به درمانگاه کالج مراجعه می‌کند. او وجود هرگونه تب یا درد شکمی را انکار کرده، ولی خونریزی واژینال پس از آمیزش را گزارش می‌کند. وقتی در مورد فعالیت جنسی‌اش سؤال می‌شود، وی داشتن مقاربت جنسی واژینال به دفعات بدون محافظت، با دو مرد، ظرف ۶ ماه گذشته را ذکر می‌کند. در معاینه لگن ترشح چرکی موکوسی از کانال آندوسرویکال وجود دارد. گردن رحم نسبت به حرکت، حساس نیست. نمونه ادراری اولیه برای آزمایش از نظر کلامیدیا و گنوکوک گرفته می‌شود. همچنین، چون بیمار گزارش می‌کند که آخرین دوره ماهیانه‌اش را از دست داده، یک آزمون بارداری نیز درخواست می‌گردد تا مشخص شدن نتایج، تصمیم به درمان تجربی سرویسیت گنوکوکی و کلامیدیایی گرفته می‌شود. انتخاب‌های بالقوه برای درمان عفونت احتمالی کلامیدیایی کدامند؟ چگونه بارداری احتمالی وی بر تصمیم درمانی تأثیر می‌گذارد؟

داروهایی که در این فصل بررسی می‌شوند همگی سنتز پروتئین باکتری را با اتصال به ریبوزوم‌ها و ایجاد تداخل در عملکرد آنها مهار می‌کنند. بیشتر باکتریواستاتیک هستند، ولی تعدادی از آنها در مقابل ارگانیسم‌های واقعی باکتریسید هستند. به دلیل استفاده بیش از حد، مقاومت شایع می‌باشد. به‌جز تیگسیکلین و استرپتوگرامین‌ها، بقیه معمولاً خوراکی داده می‌شوند.

■ تتراسیکلین‌ها

تمامی این عوامل دارای ساختمان پایه روبرو هستند. تتراسیکلین‌های آزاد، مواد کریستالی آمفوتریک با حلالیت پایین هستند، شکل موجود آنها هیدروکلرید است که حلالیت بیشتری دارد. چنین محلول‌هایی اسید هستند و به جز کلر تتراسیکلین[1] بقیه به نسبت پایدارند. تتراسیکلین‌ها، یون‌های فلزی دو ظرفیتی (دی‌والان) را شلات کرده و با جذب و فعالیت آنها تداخل می‌کنند. یک آنالوگ جدید تتراسیکلین، تیگسیکلین[2] است که به تازگی تأیید شده است. گلایسی‌سیکلین[3]، مشتق نیمه سنتتیک مینوسیکلین[4] محسوب می‌شود.



	R_7	R_6	R_5	Renal Clearance (mL/min)
Chlortetracycline	—Cl	$—CH_3$	—H	35
Oxytetracycline	—H	$—CH_3$	—OH	90
Tetracycline	—H	—CH3	—H	65
Demeclocycline	—Cl	—H	—H	35
Methacycline	—H	$=CH_2$*	—OH	31
Doxycycline	—H	$—CH_3$*	—OH	16
Minocycline	$—N(CH_3)_2$	—H	—H	10

*There is no —OH at position 6 on methacycline and doxycycline.

1- Tetracycline
2- Tigecycline
3- Glycycycline
4- Minocycline

مکانیسم اثر و فعالیت ضدمیکروبی

تتراسیکلین‌ها آنتی‌بیوتیک‌های باکتریواستاتیک[1] وسیع‌الطیفی هستند که سنتز پروتئین را مهار می‌کنند. بخشی از تتراسایکلین‌ها از راه انتشار غیرفعال و بخشی نیز از طریق فرآیند وابسته به انرژی وارد میکروارگانیسم‌ها می‌شوند. ارگانیسم‌های حساس دارو را در خود تغلیظ می‌کنند. به محض ورود به سلول، تتراسایکلین به‌طور برگشت‌ناپذیری به زیر واحد ۳۰S ریبوزوم باکتری‌ها متصل می‌شوند و سبب مهار اتصال آمینواسیل -tRNA به جایگاه پذیرنده بر روی کمپلکس ریبوزوم RNA می‌شوند (شکل ۱-۴۴) این فرآیند از افزودن آمینواسید به پپتیدهای در حال تشکیل جلوگیری می‌کند.

تتراسایکلین‌ها علیه بسیاری از باکتری‌های گرم منفی و مثبت از جمله بی‌هوازی‌ها، ریکتزیا[2]، کلامیدیا، مایکوپلاسماها فعالند. فعالیت‌های ضد باکتریایی بیشتر تتراسیکلین‌ها مشابه است، به‌جز این که سویه‌های مقاوم به تتراسیکلین، احتمالاً به داکسی‌سیکلین[3]، مینوسیکلین و تیگسیکلین حساس هستند، چرا که همگی سوبستراهای ضعیفی برای پمپ انتشاری ایجادکننده مقاومت محسوب می‌شوند. تفاوت در کارآیی بالینی برای ارگانیسم‌های حساس، کمتر است که می‌توان آن را به نحوهٔ جذب، توزیع و دفع هر دارو نسبت داد.

مقاومت

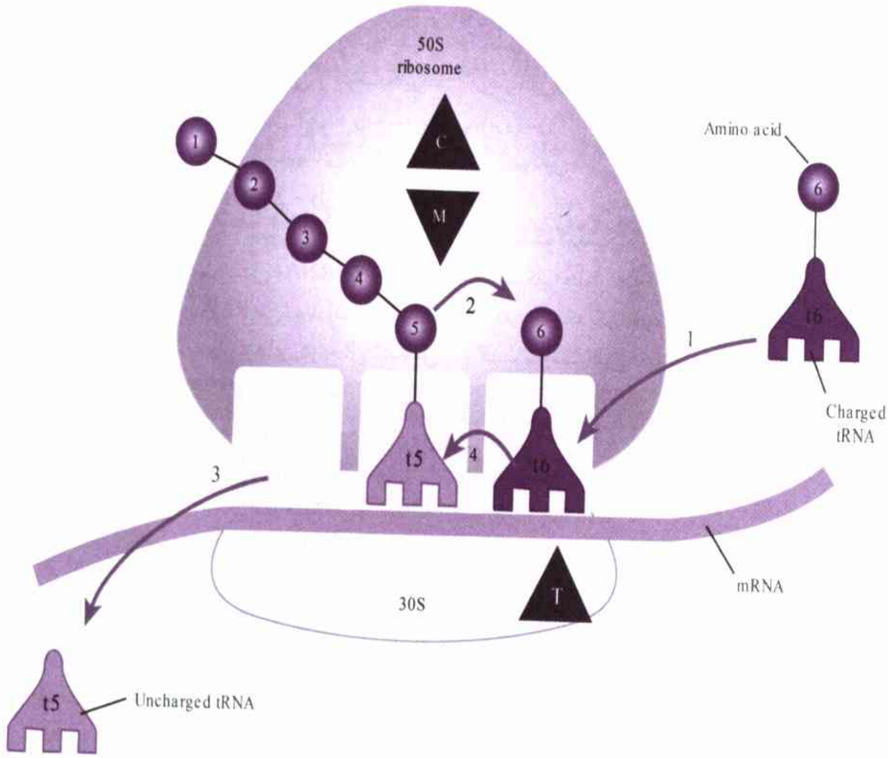
سه مکانیسم برای ایجاد مقاومت نسبت به آنالوگ‌های تتراسیکلین شناسایی شده است: (۱) اختلال در ورود دارو یا افزایش خروج دارو از طریق یک پمپ ناقل پروتئینی فعال؛ (۲) حفاظت ریبوزوم از راه تولید پروتئین‌هایی که در اتصال تتراسیکلین به ریبوزوم اختلال ایجاد می‌کنند و (۳) خنثی‌سازی آنزیمی. مهم‌ترین این روش‌ها تولید پمپ بیرون‌ریز[4] و حفاظت ریبوزومی[5] است. گونه‌های گرم منفی بیان‌کنندهٔ پمپ انتشار Tet(AE)ی به تتراسیکلین‌های قدیمی‌تر، داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین مقاومند در حالی که به تیگسیکلین که سوبسترای این نوع پمپ‌ها نیست حساس هستند. به طور مشابه پمپ انتشاری Tet(K) در استافیلوکوک‌ها سبب ایجاد مقاومت به تتراسیکلین‌ها می‌شود، امّا نسبت به داکسی‌سیکلین، مینوسیکلین یا تیگسیکلین که هیچ کدام سوبسترای این پمپ نیستند، مقاومتی ایجاد نمی‌شود. پروتئین ریبوزومی حفاظتی Tet(M) که در گرم مثبت‌ها بیان می‌شود، باعث مقاومت نسبت به تتراسیکلین، داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین می‌شود، امّا تیگسیکلین به علت داشتن جزئی به نام بولکیل *t* بوتیل گلایسیل آمید، ممانعت فضایی بر اتصال Tet(M) به ریبوزوم ایجاد کرده و بنابراین مقاومت ایجاد نمی‌شود. تیگسیکلین، سوبسترای پمپ‌های انتشاری چند دارویی در گونهٔ پروتئوس[6] و پسودوموناآئروژینوزا است و همین امر هم سبب مقاومت آنها به تمام تتراسیکلین‌ها از جمله تیگسیکلین می‌شود.

فارماکوکینتیک

تتراسیکلین‌ها، از لحاظ جذب پس از مصرف خوراکی و پاک‌شدن از بدن با یکدیگر تفاوت دارند. جذب پس از مصرف خوراکی کلرتتراسیکلین، نزدیک به ۳۰ درصد، تتراسیکلین، اکسی‌تتراسیکلین، دمکلوسیکلین و متاسیکلین ۷۰-۶۰ درصد و برای داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین ۱۰۰-۹۵ درصد است. تیگسیکلین از راه خوراکی جذب کمی دارد و باید به فرم وریدی تزریق شود. بخشی از دوز خوراکی تتراسیکلین در مجرای روده باقی می‌ماند، فلور روده را تغییر داده و در مدفوع دفع می‌شود. جذب بیشتر در قسمت فوقانی روده کوچک انجام و با غذا (به‌جز داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین)، کاتیون‌های دو ظرفیتی (Ca^{+2} Mg^{+2} و Fe^{+2}) یا Al^{+3}، لبنیات و آنتی‌اسیدها که محتوی کاتیون‌های چند ظرفیتی هستند و نیز با pH قلیایی مختل می‌شود. محلول‌های بافری تتراسیکلین برای تزریق وریدی به طور ویژه فرمول‌بندی شده‌اند.

تتراسیکلین‌ها، به میزان ۸۰-۴۰ درصد به پروتئین‌های سرم متصل می‌شوند. دوزاژ خوراکی آن‌ها ۵۰۰mg هر ۶ ساعت یک بار برای تتراسیکلین هیدروکلراید یا اکسی تتراسیکلین است که در سرم حداکثر غلظتی معادل ۶-۴mcg/mL ایجاد می‌کنند. تزریق وریدی تتراسیکلین‌ها به طور موقت، مقادیر سرمی بالاتری را ایجاد می‌کند. دوز ۲۰۰ میلی‌گرمی داکسی‌سیکلین با مینوسیکلین مقادیری در حدود ۴-۲mcg/mL در سرم ایجاد می‌کند. غلظت‌های حداکثر سرمی در حالت تعادل[7] تیگسیکلین، ۰/۶mcg/mL با دوز معمول است. این داروها به طور گسترده در بافت‌ها و مایعات بدن به جز مایع مغزی نخاعی که غلظت دارو در آن به ۲۵-۱۰ درصد سرم می‌رسد پخش می‌شوند. مینوسیکلین در اشک و بزاق غلظت بالایی ایجاد می‌کند که این مسئله آن را برای از بین‌بردن حالت ناقل مننگوکوک مفید می‌سازد. تتراسیکلین‌ها از جفت عبور کرده و به جنین می‌رسند، حتی در شیر هم ترشح می‌شوند. با اتصال به کلسیم (شلاته کردن آن) به

1- Bacteriostatic
2- Rickettsiae
3- Doxycycline
4- Efflux pump
5- Ribosomal protection
6- Proteus
7- Steady-state



شکل ۱-۴۴. مراحل سنتز پروتئین در باکتری و نمایش اهداف چندین آنتی‌بیوتیک. اسیدهای آمینه با اعداد دایره‌ای مشخص شده‌اند. کمپلکس ۷۰S ریبوزومی mRNA و زیرواحدهای ۵۰S و ۳۰S را ببینید. در مرحله ۱ tRNA متصل که اسید آمینه ۶ را حمل می‌کند به جایگاه پذیرنده[1] A روی ریبوزوم ۷۰S متصل می‌شود. پپتیدیل tRNA در جایگاه دهنده[2] با اسید آمینه‌های ۱ تا ۵ را ببینید که زنجیر آمینواسیدی در حال رشد به اسید آمینه ۶ متصل می‌شود (تشکیل اتصال پپتیدی مرحله ۲) tRNA غیرمتصل به اسید آمینه از جایگاه دهنده آزاد می‌شود (مرحلهٔ ۳) و زنجیر جدید ۶ ۸ آمینواسیدی به همراه tRNA خود به جایگاه پپتیدیل (ترانس لوکاسیون: مرحله ۴) شیفت می‌کند. محل‌های اتصال آنتی‌بیوتیک به صورت شماتیک داخل مثلث قرار داده شده‌اند. کلرامفنیکل (C) و ماکرولیدها (M) به زیر واحد ۵۰S متصل و تشکیل اتصال پپتیدی (مرحله ۲) را مهار می‌کنند. تتراسیکلین‌ها (T) به ۳۰S و از حمل و اتصال tRNA به اسید آمینه وصل شده جلوگیری می‌کنند (مرحله ۱).

استخوان‌ها و دندان‌های در حال رشد متصل و باعث آسیب آنها می‌شوند. کاربامازپین، فنی‌توئین، باربیتورات‌ها و مصرف طولانی مدت الکل می‌تواند با القای آنزیم‌های کبدی متابولیزه‌کنندهٔ دارو، نیمه عمر داکسی‌سیکلین را تا ۵۰ درصد کاهش دهد.

تتراسیکلین‌ها بیشتر از صفرا و ادرار ترشح می‌شوند و غلظت آنها در صفرا به دو برابر میزان سرمی آن می‌رسد. برخی از داروهایی که به صفرا ترشح می‌شوند از راه روده (چرخهٔ انتروهپاتیک) جذب شده و می‌توانند در حفظ غلظت‌های سرمی مؤثر باشند. ۱۰ تا ۵۰ درصد تتراسیکلین‌های مختلف بیشتر از راه فیلتراسیون گلومرولی به ادرار ترشح می‌شوند. ۱۰ تا ۴۰ درصد دارو از راه مدفوع دفع می‌شود. داکسی‌سیکلین و تیگسیکلین برخلاف سایر تتراسیکلین‌ها با مکانیسم‌های غیر کلیوی دفع می‌شوند و بنابراین به طور عمده‌ای تجمع پیدا نمی‌کنند و نیازی به تنظیم دوز در نارسایی کلیه نیز ندارند.

تتراسیکلین‌ها به صورت‌های کوتاه اثر (کلر تتراسیکلین، تتراسیکلین، اکسی‌تتراسیکلین) متوسط الاثر (دمکلوسیکلین و متاسیکلین) یا طولانی اثر (داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین) برمبنای نیمه عمرهای سرمی خود به ترتیب مقادیر ۸-۶، ۱۲ و

1- Acceptor site 2- Donor site

۱۸-۱۶ ساعت طبقه‌بندی می‌شوند. تیگسیکلین نیمه عمری حدود ۳۶ ساعت دارد. جذب کامل و دفع آهستهٔ داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین اجازهٔ تجویز دوز یک مرتبه در روز را در موارد نادر به ما می‌دهد. اما معمولاً این دو دارو دو بار روز و به‌صورت ترکیبی مصرف می‌شوند طراحی می‌شوند.

کاربردهای بالینی

تتراسیکلین داروی انتخابی برای درمان عفونت‌های ناشی از ریکتزیا است تتراسایکلین همچنین بهترین دارو برای درمان‌مایکوپلاسما پنومونیه، کلامیدیا و برخی از اسپیروکت‌ها است. این داروها در رژیم ترکیبی برای درمان بیماری زخم معده و دوازدهه که هلیکوباکتر[1] پیلوری مسبب آن است به‌کار می‌روند. در عفونت‌های باکتریایی مختلفی از باکتری‌های گرم مثبت و منفی از جمله عفونت‌های ویبریو (در صورت وجود عدم مقاومت به دارو) به‌کار می‌روند. تتراسیکلین‌ها در وبا به سرعت سبب توقف دفع ویبریوها خواهند شد اما گاهی در اپیدمی،مقاومت به تتراسیکلین بروز می‌کند. این دارو برای درمان بیشتر عفونت‌های کلامیدیایی از جمله عفونت‌های مقاربتی هنوز سودمند است. به علت بروز مقاومت در درمان بیماری‌های گنوکوکی دیگر توصیه نمی‌شوند. معمولاً ترکیب یک تتراسایکلین با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها آمینوگلیکوزید برای درمان طاعون[2]، تولارمی[3] و بروسلوز[4] (تب مالت) مفید است. گاهی در درمان عفونت‌های پروتوزوایی مانند عفونت‌های ناشی از انتاموبا هیستولیتیکا[5] یا پلاسمودیوم فالسی‌پاروم[6] (فصل ۵۲ را ببینید) به کار می‌روند. سایر کاربردها شامل درمان‌های آکنه، تشدید برونشیت، پنومونی اکتسابی از جامعه، بیماری لایم، تب راجعه، لپتوسپیروز و برخی عفونت‌های مایکوباکتریایی غیر توبرکولوزی (مانند مایکوباکتریوم مارینوم[7]) است. تتراسیکلین‌ها در گذشته برای درمان عفونت‌های شایع شامل گاستروانتریت باکتریایی و عفونت‌های مجاری ادراری استفاده می‌شدند. به هر حال بسیاری از سویه‌های باکتری که سبب بروز چنین عفونت‌هایی می‌شده‌اند امروزه مقاوم شده‌اند و بنابراین سایر داروها به طور گسترده‌ای جایگزین مصرف تتراسیکلین‌ها شده‌اند.

مینوسیکلین با دوز خوراکی ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۵ روز می‌تواند حالت ناقلی مننگوکوکی را از بین ببرد، امّا به دلیل اثرات جانبی آن و نیز مقاومت بسیاری از سویه‌های مننگوکوکی، ریفامپین[8] ارجح است. **دمکلوسیکلین** اثر هورمون آنتی‌دیورتیک را روی توبول‌های کلیوی مهار کرده و در درمان ترشح ناکافی هورمون آنتی‌دیورتیک یا پپتیدهای مشابه آن که از تومورهای خاص تولید می‌شود، کاربرد دارد (فصل ۱۵).

تیگسیکلین، نخستین گلایسیل سیکلین است که به صورت بالینی استفاده شد، ویژگی‌های منحصر به فردی دارد که باعث مصرف آن با اطمینان بیشتر نسبت به تتراسیکلین‌های قدیمی‌تر می‌شود. بسیاری از سویه‌های مقاوم به تتراسیکلین به این دارو حساسند، زیرا مکانیسم‌های معمول ایجاد مقاومت فعالیتی علیه این دارو را ندارند. گستره اثر آن بسیار وسیع است: استافیلوکوک‌های کواگولاز منفی و استافیلوکوکوس اورئوس از جمله انواع مقاوم به متی‌سیلین، سویه‌های نیمه مقاوم و مقاوم ونکومایسین، استرپتوکوک‌های حساس و مقاوم به پنی‌سیلین، انتروکوک‌ها از جمله سویه‌های مقاوم به ونکومایسین، باکتری‌های میله‌ای گرم مثبت، انتروباکتریاسه، سویه‌های مقاوم چند دارویی گونهٔ آسینوباکتر، بی‌هوازی‌های گرم مثبت و منفی ریکتسیا، کلامیدیا، لژیونلا[9]، پنوموفیلیا و مایکوباکتریاهای با رشد سریع همگی به این دارو حساسند. پروتئوس و پسودوموناآئروژینوزا به طور ذاتی به این دارو مقاوم هستند.

فرمولاسیون تیگسیکلین، تنها برای تزریق وریدی طراحی شده و به صورت یک دوز بارگیری[10] ۱۰۰ میلی‌گرمی یعنی ۵۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت تجویز می‌شود. همانند تمام تتراسیکلین‌ها، نفوذ بافتی و درون سلولی آن عالی است و همچنین میزان انتشار و حداکثر (پیک) غلظت سرمی آن نیز پایین است. پاکسازی آن بیشتر از راه صفرا است و در نارسایی کلیه نیازی به تنظیم دوز نمی‌باشد. علاوه بر اثرات مربوط به تتراسیکلین‌ها، مهم‌ترین اثر جانبی این دارو حالت تهوع است که در بیش از یک‌سوم بیماران پیش آمده و در نهایت سبب استفراغ می‌شود. نه تهوع و نه استفراغ هیچ کدام دلیل قطع مصرف دارو نیست.

تیگسیکلین برای درمان عفونت‌های پوستی و عفونت‌هایی با ساختار پوستی و داخل شکمی و عفونت اکتسابی از جامعه تأیید شده است. به هر حال در متاآنالیزها و کارآزمایی‌های بالینی تیگسیکلین با افزایش کم ولی معنی‌دار خطر مرگ در مقایسه با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها بوده است. این پدیده باعث شده تا FDA یک جعبه سیاه هشدار را در مورد این دارو بنگنجاند که تنها در شرایطی که سایر داروهای مناسب در دسترس نباشد می‌توان از این دارو استفاده کرد. به علت این که غلظت‌های داروی فعال در

1- Helicobacter pylori
2- Plague
3- Tularemia
4- Brucellosis
5- Entamoeba histolytica
6- Plasmodium falciparum
7- Mycobacterium marinum
8- Rifampin
9- Legionella
10- Loading dose

ادرار به نسبت پایین است، این دارو برای درمان عفونت‌های مجاری ادراری مفید نیست. این دارو به علت فعال‌بودن علیه طیف وسیعی از پاتوژن‌های مقاوم به چند دارو (مانند گرم منفی‌های تولیدکنندهٔ بتا لاکتامازهای وسیع‌الطیف، سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و گونه آسینوباکتر)، داروی مناسب جدیدی است که به گروه داروهای ضد میکروبی اضافه شده است. به هر حال کارآزمایی بالینی آن در عفونت‌های مقاوم به چند دارو در مقایسه با سایر داروها به تأیید نرسیده است.

A. مقدار مصرف خوراکی

دوزاژ خوراکی تتراسیکلین‌هایی که به سرعت دفع می‌شوند، معادل تتراسیکلین هیدروکلراید بوده و ۰/۵-۰/۲۵ گرم، چهار مرتبه در روز برای بزرگسالان و ۲۰-۴۰mg/kg/d برای بچه‌ها (۸ سال به بالا) است. در عفونت‌های سیستمیک شدید حداقل در روزهای اول، دوزهای بالاتر توصیه می‌شود. دوز روزانهٔ دمکلوسیکلین یا متاسیکلین ۶۰۰ میلی‌گرم، مینوسیکلین است. ۱۰۰ میلی‌گرم یک یا دو بار در روز و برای داکسی‌سیکلین و ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز برای داکسی‌سیکلین، تتراسیکلین خوراکی برگزیده است، داکسی‌سیکلین می‌تواند روزانه دو بار تجویز شود و جذب آن نیز چندان تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. تمام تتراسیکلین‌ها با فلزات شلات می‌شوند و نباید به صورت خوراکی با شیر، آنتی‌اسیدها یا سولفات آهن مصرف شوند. برای جلوگیری از انباشته‌شدن آنها در دندان‌ها یا استخوان‌های در حال رشد برای زنان باردار و بچه‌های زیر ۸ سال نباید تجویز شوند.

B. مقدار مصرف تزریقی

چند تتراسیکلین برای تزریق وریدی با دوزهای ۰/۱-۰/۵g هر ۱۲-۶ ساعت (مشابه دوز خوراکی) در دسترس هستند، امّا دوز ترجیحی داکسی‌سیکلین ۱۰۰mg هر ۲۴-۱۲ ساعت است. تزریق عضلانی به علت درد و ایجاد التهاب در محل تزریق توصیه نمی‌شود.

عوارض جانبی

واکنش‌های افزایش حساسیت (تب دارویی، بثورات جلدی) به تتراسیکلین‌ها ناشایع هستند. بیشتر اثرات جانبی در اثر عوارض مستقیم با دارو و تغییر فلور میکروبی ایجاد می‌شود.

A. عوارض جانبی بر سیستم گوارشی

تهوع، استفراغ و اسهال مهم‌ترین علت‌های قطع ادامهٔ درمان با تتراسیکلین‌ها است که علت آن ایجاد التهاب موضعی در روده می‌باشد. تهوع، بی‌اشتهایی عصبی (انورکسیا) و اسهال را می‌توان اغلب با مصرف دارو همراه با غذا یا کربوکسی متیل‌سلولز، کاهش دوزاژ دارو یا قطع مصرف، آن از بین برد.

تتراسیکلین‌ها فلور طبیعی گوارشی را با سرکوب‌کردن ارگانیسم‌های کلی‌فرم حساس و تحریک رشد بیش از حد پسودوموناها، پروتئوس، استافیلوکوک‌ها، کلی‌فرم‌های مقاوم، کلستریدیا و کاندیدا تغییر می‌دهند. این امر سبب اختلال عملکردی روده، خارش مقعد، کاندیدیازیس دهانی یا واژنی یا کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل می‌شود. به هر حال خطر کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل ممکن است با تتراسایکلین نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها بیشتر مهار شود.

B. ساختارهای استخوانی و دندان‌ها

تتراسیکلین‌ها به آسانی به مخازن کلسیمی دندان‌ها یا استخوان‌های جدید در بچه‌های کوچک، متصل شود. در طول بارداری، تتراسیکلین می‌تواند در دندان‌های جنینی انباشته و سبب ایجاد فلورسانس، تغییر رنگ و دیسپلازی مینای دندان شود یا با انباشته‌شدن در استخوان سبب دِفورمه‌شدن یا عدم رشد آن گردد. به دلیل این اثرات، معمولاً در بارداری از تجویز تتراسایکلین‌ها خودداری می‌شود. اگر دارو به مدت طولانی در بچه‌های زیر ۸ سال تجویز شود بروز چنین عوارضی برای آنها نیز محتمل خواهد بود.

C. سایر سمیت‌ها

این داروها می‌توانند سبب ایجاد اختلال در عملکرد کبد، به ویژه در طول بارداری بیماران دچار نارسایی کبدی قبلی و یا در تجویز دوزهای بالای وریدی این عوارض محتمل‌تر است. در دوزهای وریدی ۴ گرم یا بالاتر، نکروز کبدی نیز گزارش شده است.

اسیدوز توبولی کلیوی و سایر صدمات ناشی از احتباس نیتروژن با مصرف تتراسیکلین‌های تاریخ گذشته مشاهده است. مصرف همزمان این داروها با دیورتیک‌ها ممکن است موجب احتباس نیتروژن شود. در مورد تتراسیکلین‌ها بیشتر از داکسی‌سیکلین در بیماران دچار نارسایی کلیه احتمال انباشته‌شدن دارو و ایجاد عوارض وجود دارد.

تزریق‌های وریدی ممکن است منجر به ترومبوز وریدی

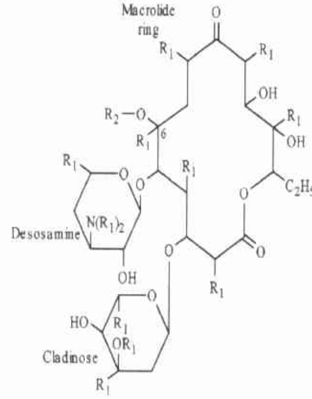
شود. تزریقات عضلانی سبب التهاب‌های موضعی دردناک می‌شوند و نباید انجام شوند.

تجویز سیستمیک تتراسیکلین و به ویژه دمکلوسیکلین ممکن است سبب حساس شدن به نور خورشید و پرتو فرابنفش به ویژه در افراد دارای پوست‌های روشن شود.

احساس سبکی سر[1]، سرگیجه[2]، تهوع و استفراغ ممکن است با دوزهای بالاتر از ۱۰۰mg از داکسی‌سیکلین ایجاد شود. در دوزاژ بالاتر از ۴۰۰mg/d–۲۰۰ مینوسیکلین نیز، ۷۰–۳۵٪ بیماران چنین واکنش‌هایی نشان می‌دهند. این علائم همچنین ممکن با سایر دوزهای دوکسی‌سایکلین نیز بروز کند.

ماکرولیدها

گروهی از ترکیبات بسیار مشابه هستند، که ویژگی آنها داشتن یک حلقهٔ لاکتونی ماکروسیکلیک (اغلب دارای ۱۴ تا ۱۶ اتم) است که به آن قندهای داکسی متصل می‌شود. نخستین داروی این گروه (نوع اصلی) اریترومایسین است و متشکل از دو بخش قندی است که به حلقهٔ لاکتون ۱۴ اتمی متصل است و در سال ۱۹۵۲ از استرپتومایسیس اریترئوس[3] ساخته شد. کلاریترومایسین و آزیترومایسین از مشتقات نیمه سنتتیک اریترومایسین هستند.



Erythromycin ($R_1 = CH_3, R_2 = H$)

Clarithromycin ($R_1, R_2 = CH_3$)

اریترومایسین[4]

شیمی

ساختمان عمومی اریترومایسین به همراه حلقه ماکرولید و قندهای دزوزامین[5] و کلادینوز[6] در شکل قبل نشان داده شده است. این ماده حلالیت ضعیفی در آب دارد (۰/۱٪) اما به آسانی در حلال‌های آلی حل می‌شود. محلول‌های آن در ۴°C تا حدی پایدارند، امّا فعالیت خود را سریعاً در ۲۰°C و pH اسیدی از دست می‌دهند. اریترومایسین‌ها معمولاً به فرم نمک و استر عرضه می‌گردند.

مکانیسم عمل و فعالیت ضدمیکروبی

اثر ضدباکتریایی اریترومایسین به‌ویژه در غلظت‌های بالاتر جهت ارگانیسم‌های حساس به صورت نابودکردن باکتری (باکتریسیدی) یا مهاری آن است. فعالیت در pH قلیایی زیادتر می‌شود. مهار سنتز پروتئین ناشی از اتصال آن به RNA ریبوزومی 50S است. جایگاه اتصال نزدیک مرکز پپتیدیل ترانسفراز و طویل شدن زنجیره پپتیدی (ترانسفرپپتیداسیون) با مسدود شدن تونل خروج پلی‌پپتیدی مهار می‌شود در نتیجه پپتیدیل ـ tRNA از ریبوزوم جدا می‌شود. اریترومایسین همچنین تشکیل زیرواحد 50S ریبوزوم را مهار می‌کند (شکل ۱–۴۴).

اریترومایسین علیه ارگانیسم‌های حساس گرم مثبت به‌ویژه پنوموکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها، استافیلوکوک‌ها و مایکوپلاسما پنومونیه، لژیونلا پنومونی، هلیکوباکتر، کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیا پسی‌تاسی[7]، کلامیدیا پنومونیه، لیستریا مونوسیتوژنز و بعضی مایکوباکتری‌های خاص (مایکوباکتریوم کانزاسی[8] و مایکوباکتریوم اسکلروفولاسوم[9]) نیز به این دارو حساس هستند. ارگانیسم‌های گرم منفی مانند گونه‌های نایسریا، بروودتلا پرتوزیس[10] و بروودتلا هنسلا[11] و بروودتلا کوئینتانا[12]، برخی گونه‌های ریکتزیا، ترپونما پالیدوم و گونهٔ کمپیلوباکتر نیز به این دارو حساسند. هموفیلوس آنفلوانزا حساسیت نسبتاً کمتری دارد.

مقاومت به اریترومایسین اغلب به وسیله پلاسمید کددهی می‌شود (Plasmid-encodes) و سه مکانیسم برای آن شناسایی شده است: ۱) کاهش نفوذپذیری غشای سلولی به دارو یا انتشار آن به بیرون به صورت فعال ۲) تولید (در انتروباکتریاسه) استرازهایی که ماکرولیدها را هیدرولیز می‌کنند. ۳) تغییر در محل اتصال ریبوزوم (حفاظت ریبوزومی نیز نامیده می‌شود) با جهش‌های ریبوزومی یا متیلاز دائمی سلول ساختاری[13] یا القاء شونده با ماکرولید. انتشار به خارج و تولید متیلاز تقریباً مهم‌ترین

1- Dizziness
2- Vertigo
3- Streptomyces erythreus
4- Erythromycin
5- Desosamine
6- Cladinose
7- C.psittaci
8- Mycobacterium kansasii
9- M.scrofulaceum
10- Brodtella pertussis
11- Brodtella.henselae
12- Brodtella.quintqnq
13- Constitutive methylase

مکانیسم‌های ایجاد مقاومت در ارگانیسم‌های گرم مثبت هستند. مقاومت متقاطع[1] بین اریترومایسین و سایر ماکرولیدهای دیگر نیز دیده می‌شود. تولید متیلازهای ساختاری همچنین باعث ایجاد مقاومت به ترکیبات مشابه از لحاظ ساختاری ولی متفاوت از لحاظ مکانیسم عمل، مانند کلیندامایسین[2] و استرپتوگرامین B می‌شود ـ (نام دیگر آن مقاومت ماکرولید ـ لینکوزآمید ـ استرپتوگرامین یا MLS نوع B است) که محل اتصال ریبوزومی مشترکی دارند. از آنجایی که ترکیبات غیرماکرولیدی، القاءکننده‌های ضعیفی برای متیلاز هستند، سویه‌های بیان‌کنندهٔ متیلاز قابل القاء در آزمایشگاه به این عوامل حساس هستند. به هر حال موتانت‌های تثبیت شده با مقاومت دائم می‌توانند به طور طبیعی انتخاب شوند و در درمان با کلیندامایسین خود را ظاهر سازند.

فارماکوکینتیک

ساختار پایه اریترومایسین، با اسید معده تخریب می‌شود و باید با یک پوشش محافظ روده‌ای[3] روی دارو به کار رود. غذا با جذب دارو تداخل می‌کند. استئارات‌ها و استرها نسبت به اسید، مقاومت متوسط دارند و تا حدی هم بهتر جذب می‌شوند. نمک لوریل استر پروپیونیل[4] اریترومایسین (اریترومایسین استولات[5]) بهترین جذب خوراکی را داراست. دوزاژ خوراکی ۲ گرم روزانه سبب ایجاد غلظت‌هایی حدود ۲mcg/mL جهت اریترومایسین پایه و استری می‌شود. گر چه تنها نوع پایه فعالیت ضدمیکروبی دارد و همهٔ فرمولاسیون‌های آن هم غلظت مشابهی در سرم ایجاد می‌کنند. غلظت سرمی یک دوز ۵۰۰ میلی‌گرمی از اریترومایسین لاکتوبیونات به‌صورت وریدی، یک ساعت پس از تزریق به ۱۰mcg/mL می‌رسد. نیمه عمر آن در سرم، ۱/۵ ساعت در بیماران طبیعی و ۵ ساعت در مبتلایان به آنوریا است. تنظیم دوز در نارسایی کلیه ضروری نیست. اریترومایسین با دیالیز از خون پاک نمی‌شود. مقادیر زیادی از دوز تجویز شده به صفرا ترشح و با مدفوع دفع می‌شود و تنها ۵ درصد آن به ادرار ترشح می‌شود. داروی جذب شده به استثنای مغز و مایع مغزی نخاعی در همه جای بدن به خوبی پخش می‌شود. اریترومایسین با لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر و ماکروفاژها بلعیده شده، می‌تواند از جفت عبور کند و به جنین برسد.

کاربردهای بالینی

داروی انتخابی در درمان عفونت‌های کورینه باکتری‌ها (دیفتری، سپسیس کورینه باکتریایی، اریتراسما[6]) عفونت‌های کلامیدیایی تنفسی، جنینی، چشمی یا تناسلی و پنومونیه اکتسابی از جامعه است زیرا طیف فعالیت آن شامل پنوموکوک‌ها، مایکوپلاسما پنومونیه و لژیونلا پنومونیه است. اریترومایسین همچنین یک جایگزین مناسب برای پنی‌سیلین در افراد حساس مبتلا به عفونت‌های استافیلوکوکی (اگر باکتری جدا شده حساس باشد)، استرپتوکوکی یا پنوموکوکی محسوب می‌شود. ظهور اریترومایسین‌های مقاوم در سویه‌هایی از گروه A استرپتوکوک‌ها و پنوموکوک‌ها (به ویژه پنوموکوک‌های غیرحساس پنی‌سیلین) از اهمیت ماکرولیدها به عنوان انتخاب اول در درمان فارنژیت، عفونت‌های پوست و بافت‌های نرم و پنومونی کاسته است. اریترومایسین در پروفیلاکسی ناشی از اندوکاردیت در طول درمان‌های دندان‌پزشکی در افراد مبتلا به بیماری‌های دریچه‌ای قلب توصیه شده است، اگرچه کلیندامایسین به علت تحمل بهتر، به‌طور عمده جایگزین آن شده است. با وجود این‌که اریترومایسین استولات، بهترین جذب نمکی را دارد، امّا به علت وجود خطر زیاد بروز اثرات جانبی، نمک‌های استئالات و سوکسینات ارجح هستند.

دوزاژ خوراکی اریترومایسین پایه، استئالات یا استولات ۰/۲۵-۰/۵g، هر ۶ ساعت (برای بچه‌ها ۴۰mg/kg/d) است. دوزاژ اریترومایسین اتیل سوکسینات ۰/۴-۰/۶g هر ۶ ساعت است. اریترومایسین پایه خوراکی ۱g گاهی با نئومایسین یا کانامایسین برای آماده‌سازی کلون قبل از عمل جراحی تجویز می‌شود. دوزاژ وریدی اریترومایسین گلوسپتات یا لاکتوبیونات ۰/۵-۱g هر ۶ ساعت برای بزرگسالان و ۲۰-۴۰mg/kg/d برای بچه‌ها است. دوزاژ بالاتر در درمان پنومونی ناشی از گونه‌های لژیونلا توصیه می‌شود.

عوارض جانبی

بی‌اشتهایی، تهوع، اسهال و استفراغ، گهگاه با تجویز خوراکی عارض می‌شود. عدم تحمل گوارشی ناشی از تحریک مستقیم تحرک معده، شایع‌ترین علت قطع مصرف اریترومایسین و جایگزین‌کردن با آنتی‌بیوتیک دیگر است.

اریترومایسین، به‌ویژه ترکیب استولاتی آن می‌تواند سبب ایجاد هپاتیت کلستاتیک حاد (تب، زردی، اختلال عملکرد کبد) احتمالاً به‌علت یک واکنش فوق حساسیتی شود. این عوارض

1- Cross-resistance
2- Clindamycin
3- Entric coating
4- Lauryl salt of the propionyl ester
5- Lauryl salt of the propionyl ester
6- Erythrasma

گذرا هستند امّا هپاتیت ممکن است با مصرف مجدد دارو بازگردد. سایر واکنش‌های آلرژیک شامل تب، ائوزینوفیلی و بثورات جلدی است.

متابولیت‌های اریترومایسین می‌توانند سبب مهار آنزیم‌های سیتوکروم P450 و در نتیجه افزایش غلظت سرمی بسیاری از داروها از جمله تئوفیلین[1]، وارفارین[2]، سیکلوسپورین[3] و متیل پردنیزولون[4] شوند. اریترومایسین غلظت‌های سرمی دیگوکسین[5] خوراکی را با افزایش فراهمی‌زیستی آن زیاد می‌کند.

کلاریترومایسین[6]

کلاریترومایسین با اضافه‌شدن یک گروه متیل به اریترومایسین تولید می‌شود که این امر سبب بهبود پایداری در مقابل اسید و جذب خوراکی بهتر آن نسبت به اریترومایسین می‌شود. مکانیسم عمل آن مشابه اریترومایسین است. از لحاظ فعالیت ضد باکتریایی نیز این دو شبیه هم هستند، به جز این که کلاریترومایسین علیه مایکوباکتریوم ـ آویوم[7] کمپلکس (فصل ۴۷) فعال‌تر است. ترکیب اخیر همچنین علیه مایکوباکتریوم لپره[8] و توکسوپلاسما گوندی[9] هموفیلوس آنفلوانزا[10] فعال است، امّا استرپتوکوک‌های مقاوم به اریترومایسین و استافیلوکوک‌ها به آن مقاومند.

یک دوز ۵۰۰ میلی‌گرمی کلاریترومایسین غلظت‌های سرمی معادل ۳mcg/mL-۲ ایجاد می‌کند. نیمه عمر طولانی‌تر این دارو در مقایسه با اریترومایسین اجازهٔ تجویز دو بار در روز را به ما می‌دهد. دوزاژ توصیه شده به صورت ۵۰۰-۲۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز و یا ۱۰۰۰mg از فرمولاسیون‌هایی با رهاسازی وسیع[11]، روزانه یک بار است. کلاریترومایسین به خوبی در بیشتر بافت‌ها با غلظت‌های مساوی یا بیشتر از میزان سرمی خود نفوذ می‌کند.

کلاریترومایسین در کبد متابولیزه می‌شود. متابولیت عمده آن ۱۴- هیدروکسی‌کلاریترومایسین است که خود فعالیت ضد باکتریایی دارد. یک قسمت از داروی فعال و متابولیت آن به ادرار ریخته می‌شود و کاهش دوز (مثلاً یک دوز بالابرنده ۵۰۰ میلی‌گرمی به صورت یکجا و سپس ۲۵۰mg یک یا دو بار در روز) برای بیماران با کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰mL/min توصیه می‌شود. تداخلات دارویی آن مشابه اریترومایسین است.

مزایای کلاریترومایسین در مقایسه با اریترومایسین عدم تحمل گوارشی کمتر و تعداد دفعات تجویز کمتر است.

آزیترومایسین

ترکیبی، با یک حلقه ماکرولید لاکتونی ۱۵ اتمی است که با اضافه‌شدن یک نیتروژن متیله به حلقهٔ لاکتونی اریترومایسین تشکیل می‌شود. طیف فعالیت مکانیسم اثر و کاربردهای بالینی آن تقریباً همانند کلاریترومایسین است. علیه مایکوباکتریوم ـ آویوم کمپلکس و توکسوپلاسما گوندی فعال است. نسبت به اریترومایسین و کلاریترومایسین علیه استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌ها فعالیت کمتری داشته و علیه هموفیلوس آنفلوانزا کمی فعال‌تر و علیه کلامیدیا بسیار فعال است.

تفاوت اصلی آزیترومایسین[12] با دو ترکیب قبلی، بیشتر در خصوصیات فارماکوکینتیک آنهاست. یک دوز ۵۰۰ میلی‌گرمی این دارو مقادیر سرمی بسیار کم در حدود ۰/۴mcg/mL ایجاد می‌کند. در هر حال، به خوبی به بیشتر بافت‌ها (به جز مایع مغزی نخاعی) و به داخل سلول‌های فاگوسیتی نفوذ می‌کند و غلظت‌های بافتی آن، ۱۰ تا ۱۰۰ مرتبه بیشتر از میزان سرمی آن می‌رسد. این دارو به آهستگی از بافت‌ها آزاد می‌شود (نیمه عمر بافتی = ۴-۲ روز و نیمه عمر پاکسازی آن در حدود ۳ روز است). این ویژگی‌های منحصر به فرد اجازهٔ تجویز یک بار روزانه و کوتاه‌کردن دورهٔ درمان را در بسیاری از موارد به ما می‌دهد. مثلاً یک دوز یک گرمی آزیترومایسین به اندازهٔ یک دورهٔ ۷ روزهٔ درمان با داکسی‌سیکلین برای سرویسیت[13] و اورتریتیت[14] کلامیدیایی مؤثر است. پنومونی اکتسابی از جامعه می‌تواند با دوز بالابرندهٔ ۵۰۰mg یکجا و به دنبال آن یک دوز ۲۵۰g روزانه به مدت ۴ روز درمان شود.

این دارو جذب سریعی دارد و به صورت خوراکی هم به خوبی تحمل می‌شود. دارو باید ۱ ساعت قبل یا ۲ ساعت بعد از غذا مصرف شود. آنتی‌اسیدهای آلومینیوم و منیزیوم زیست دسترسی آن را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند، اما جذب آن را به تأخیر انداخته و غلظت‌های سرمی حداکثر را کم می‌کنند. چون یک حلقهٔ لاکتونی ۱۵ اتمی (نه ۱۴ تایی) دارد، روی آنزیم‌های سیتوکرومی P450 تأثیر نداشته و فاقد تداخلات دارویی اریترومایسین و کلاریترومایسین است.

آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی به دلیل اثر بر فاصله کانال‌های

1- Theophylline
2- Warfarine
3- Cyclosporine
4- Methylprednisolone
5- Digoxin
6- Clarithomycin
7- Mycobacterium avium
8- Mycobaterium leprae
9- Toxoplasma gondii
10- Hemophilus influenzae
11- Extended release formulation
12- Azithromycin
13- Cervicitis
14- Urethritis

پتاسیم فاصله QT را افزایش می‌دهند. طولانی شدن فاصله QT را افزایش می‌دهند. طولانی شدن فاصله QT می‌تواند منجر به آریتمی torsade de point شود. مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کنند که آزیترومایسین ممکن است سبب افزایش جزئی در مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی شود.

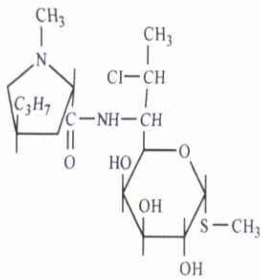
کتولیدها[1]

اینها ماکرولیدهایی نیمه سنتزی با حلقهٔ ۱۴ اتمی هستند که تفاوتشان با اریترومایسین در جانشینی یک گروه ۳- کتو به جای قند خنثی ۱- کلادینوز است. **تلی‌ترومایسین**[2]، برای مصرف بالینی به تأیید رسیده است. در آزمایشگاه، علیه استرپتوکوک‌های پیوژنز[3]، پنومونیه و اورئوس، هموفیلوس آنفلوانزا، موراکسلا کاتارالیس، مایکوپلاسماها، گونه‌های لژیونلا، کلامیدیا، هلیکوباکتر پیلوری، نایسریا گونوره، باکتریوئیدس فراژیلیس، توکسوپلاسما گوندی و مایکوباکتری‌های غیرتوبرکولزی (غیر سلی) مؤثر است و بسیاری از سویه‌های مقاوم به ماکرولید به کتولیدها (به علت تفاوت ساختمانی این ترکیبات که آنها را سوبستراهای ضعیفی برای پمپ‌های مقاومتی خارج‌کنندهٔ دارو ساخته)، حساسند و اینها به ریبوزوم برخی از گونه‌های باکتری‌ها با میل ترکیبی بیشتری نسبت به ماکرولیدها متصل می‌شوند.

فراهمی زیستی تلی‌ترومایسین خوراکی ۵۷٪ بوده و نفوذ بافتی و داخل سلولی آن همواره خوب است. این دارو در کبد متابولیزه و از هر دو راه صفرا و ادرار، دفع می‌شود. تجویز آن به صورت یک دوز یک بار در روز به میزان ۸۰۰mg است که غلظت حداکثر معادل تقریباً ۲mcg/mL در سرم ایجاد می‌کند. این دارو مهارکننده برگشت‌پذیر سیستم آنزیمی CYP3A4 است و ممکن است کمی فاصله QTc را طولانی کند. در ایالات متحده آمریکا تلتیرومایسین برای درمان پنومونی باکتریایی اکتسابی از جامعه به کار می‌رود. با توجه به گزارش مواردی از هپاتیت و نارسایی کبدی درمان عفونت‌های باکتریایی مجاری تنفسی از کاربردهای این دارو خارج شد. موارد نادری از هپاتیت و اختلال کبدی گزارش شده است. مصرف تلتیرومایسین همچنین ممکن است در بیماران مبتلا به میاستنی‌گراویس ممنوع باشد زیرا شرایط این بیماران را تشدید می‌کند.

■ کلیندامایسین

از مشتقات کلردار شده آنتی‌بیوتیک **لینکومایسین**[4] است که خود از باکتری *Streptomyces lincolnesis* آزاد می‌شود.



Clindamycin

مکانیسم اثر و خاصیت ضدباکتریایی

کلیندامایسین[5] شبیه اریترومایسین سنتز پروتئین را با مختل‌کردن شکل‌گیری کمپلکس‌های شروع واکنش‌های آمینواسیل ترانس لوکاسیون مهار می‌کند. محل اتصال کلیندامایسین، مشابه اریترومایسین زیر واحد 50S ریبوزوم باکتری است. استرپتوکوک‌ها، استافیلوکوک‌ها و پنوموکوک‌ها با مقادیر mcg/mL ۰/۵-۵ از کلیندامایسین مهار می‌شود. انتروکوک‌ها و ارگانیسم‌های گرم منفی بی‌هوازی به این دارو مقاومند. باکتریوئیدس و سایر ارگانیسم بی‌هوازی گرم منفی و گرم مثبت معمولاً حساسند. مقاومت به کلیندامایسین که بیشتر باعث مقاومت متقاطع به ماکرولیدها نیز می‌شود به علت: ۱) جهش محل گیرنده ریبوزومی ۲) تغییر گیرنده با متیلازهای بیان شوندهٔ دائمی (ساختاری) (قسمت مقاومت به اریترومایسین در بالا را ببینید) و ۳) غیر فعال‌سازی آنزیمی کلیندامایسین دیده می‌شود. گونه‌های هوازی گرم منفی به طور ذاتی به علت نفوذپذیری ضعیف غشای خارجی مقاوم هستند.

فارماکوکینتیک

دوزاژ خوراکی کلیندامایسین، ۰/۱۵-۰/۳g هر ۸ ساعت (۱۰-۲۰mg/kg/d برای بچه‌ها) است و بازده سرمی معادل ۲-۳mcg/mL دارد. مصرف وریدی ۶۰۰mg کلیندامایسین هر ۸ ساعت، غلظتی معادل ۵-۱۵mcg/mL تولید می‌کند. در حدود نود درصد آن به پروتئین متصل می‌شود. به خوبی به داخل بیشتر بافت‌ها به‌جز مغز و مایع مغزی نخاعی نفوذ می‌کند. به راحتی به داخل آبسه‌ها نفوذ و توسط فاگوسیت‌ها جذب شده و در آنها تجمع می‌یابد. در کبد متابولیزه شده و هم داروی فعال و هم متابولیت‌های فعال آن به داخل صفرا و ادرار ترشح می‌شوند.

1- Ketolides
2- Telithromycin
3- Streptoccus pyogenes
4- Lincomycin
5- Clindamycin

نیمه عمر آن در افراد سالم در حدود ۲/۵ ساعت است که در افراد مبتلا به آنوری تا ۶ ساعت افزایش می‌یابد. در نارسایی کلیه نیازی به تنظیم دوز ندارد.

کاربردهای بالینی

کلیندامایسین برای درمان عفونت‌های پوست و بافت نرم ناشی از استرپتوکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها، به‌کار می‌رود. این دارو اغلب در برابر گونه‌های کسب شده از اجتماع استافیلوکوک طلایی مقاوم به متی‌سیلین، که علت شایع عفونت‌های پوست و بافت نرم است، فعالیت دارد. کلیندامایسین برای درمان عفونت‌های بی‌هوازی ایجاد شده بر اثر باکتریوئیدها و سایر بی‌هوازی‌ها که اغلب در عفونت‌های مخلوط دیده می‌شود، نیز کاربرد دارد. اغلب در ترکیب با یک آمینوگلیکوزید یا سفالوسپورین برای درمان زخم‌های نافذ[1] شکم و روده، عفونت‌هایی با منشأ تناسلی در زنان مثل سقط عفونی[2] و آبسه‌های لگنی و یا بیماری‌های التهابی لگنی و یا آبسه‌های ریوی به‌کار می‌رود. درحال‌حاضر این دارو برای پروفیلاکسی‌های اندوکاردیت در درمان‌های خاص دندان‌پزشکی در بیماران دریچه‌ای قلب، و افرادی که نسبت به پنی‌سیلین آلرژی دارند بیشتر از اریترومایسین توصیه می‌شود. این دارو به اضافه پریماکین[3] جایگزینی سودمند برای تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول در درمان پنومونی‌های متوسط تا متوسط رو به شدید ناشی از پنوموسیستیس ژیرووسی[4] در افراد مبتلا به ایدز محسوب می‌شود. همچنین در تلفیق با پریمتامین برای توکسوپلاسموزهای مغزی در بیماران مبتلا به ایدز استفاده می‌شود.

عوارض جانبی

اثرات جانبی معمول شامل اسهال، تهوع و بثورات جلدی است. اختلال در عملکرد کبد (با یا بدون یرقان) و گاهی نوتروپنی نیز ایجاد می‌شود. تجویز کلیندامایسین یک عامل خطر جهت ایجاد اسهال و کولیت ناشی از باکتری کلستریدیوم دیفسیل محسوب می‌شود.

■ استرپتوگرامین

مکانیسم اثر و خطر سمیت باکتریایی

کوئینوپریستین ـ دالفوپریستین ترکیبی از دو استرپتوگرامین یعنی کوئینوپریستین، یک استرپتوگرامین B و دالفوپریسین، یک استرپتوگرامین A با نسبت ۳۰ به ۷۰ تشکیل شده است. استرپتوگرامین همان جایگاه اتصال مورد نظر در مورد ماکرولیدها و کلیندامایسین را مسدود کرده و بنابراین سنتز پروتئین را به همان شیوه مهار می‌کند. این دارو در بسیاری از ارگانیسم‌های حساس، به‌جز انتروکوکو فاسیوم که به کندی کشته می‌شود، به سرعت سبب مرگ باکتری‌ها می‌شود. کوئینوپریستین ـ دالفوپریستین بر ضد کوکسی‌های گرم مثبت شامل سویه‌های استرپتوکوک با مقاومت چندگانه به چند دارو، سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین استرپتوکوک پنومونه، سویه‌های حساس و مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوک و انتروکوک فاسیوم (اما نه انتروکوک فاسیالیس) به‌کار می‌رود. مقاومت به دارو ناشی از تغییر در جایگاه اتصال کوئینوپریستین (مقاومت نوع MLS-B) غیر فعالسازی دالفوپریستین و انتقال دارو به خارج است.

فارماکوکینتیک

کوئینوپریستین ـ دالفوپریستین به‌صورت وریدی و در مقادیر ۷/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۱۲–۸ ساعت مصرف می‌شود. حداکثر غلظت سرمی به دنبال انفوزیون ۷/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۶۰ دقیقه ۳mcg/mL برای کوئینوپریستین و ۷mcg/mL برای دالفوپریستین است. کوئینوپریستین و دالفوپریستین به سرعت متابولیزه می‌شوند. نیمه عمر آنها به ترتیب ۰/۸۵ و ۰/۷ ساعت است. حذف آن اصولاً از راه مدفوع است. تعدیل دوز در افراد مبتلا به نارسایی کلیه، دیالیز پریتونئال و یا همودیالیز ضروری نیست. اما به هر حال به علت افزایش غلظت‌های سطح زیرمنحنی در داروهای والد و متابولیت‌های آن بیماران مبتلا به نارسایی کبدی ممکن است دوزهای معمول دارو را تحمل نکنند که ممکن است کاهش دوز به ۷/۵mg/kg هر ۱۲ ساعت یا ۵mg/kg هر ۸ ساعت را الزامی کند. کوئینوپریستین به‌طور معنی‌داری CYP3A4 که مسئول متابولیزه نمودن وارفارین، دیازپام، آستیمزول، ترفنادین، سیزاپراید، مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس غیرنوکلئوتیدی و سیکلوسپورین را مهار می‌کند. ممکن است کاهش دوز سیکلوسپورین ضروری باشد.

کاربردهای بالینی و عوارض جانبی

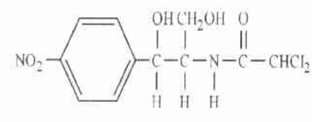
کوئینوپریستین ـ دالفوپریستین برای درمان عفونت‌های ناشی از استرپتوکوک، استافیلوکوک و یا سویه‌های مقاوم به ونکومایسین، انترکوک فاسیوم (اما نه انتروکوک فاسیالیس که به‌طور ذاتی و

1- Penetrating wounds
2- Septic abortion
3- Primaquine
4- Pneumocystis jiroveci

احتمالاً به علت خروج دارو از باکتری مقاومند) به‌کار می‌رود. مهمترین سمیت آن ناشی از انفوزیون دارو بوده و شامل درد در محل انفوزیون و سندرم آترالژیا ـ میالژیا است.

■ کلرامفنیکل

کلرامفنیکل[1] کریستالی، ترکیب طبیعی پایداری با ساختمان زیر است:



Chloramphenicol

در الکل به خوبی محلول است و در آب حلالیت ضعیفی دارد. کلرامفنیکل سوکسینات که برای تزریق مصرف می‌شود و در آب بسیار محلول است و در آزمایشگاه و با آزادشدن کلرامفنیکل آزاد، هیدرولیز می‌شود.

مکانیسم اثر و فعالیت ضدباکتری

مهارکننده‌ای قوی برای سنتز پروتئین میکروب محسوب می‌شود. به طور برگشت‌پذیر به زیر واحد 50S ریبوزوم باکتری (شکل ۱-۴۴) متصل می‌شود و واکنش مرحلهٔ تشکیل اتصال پپتیدی را در سنتز پروتئین مهار می‌کند (مرحله ۲). آنتی‌بیوتیک باکتریواستاتیک وسیع‌الطیفی است که علیه هوازی‌ها و بی‌هوازی‌های گرم مثبت و منفی فعال است. همچنین علیه ریکتسیا فعال است، امّا روی کلامیدیا اثری ندارد. بیشتر باکتری‌های گرم مثبت با غلظت‌هایی معادل ۱-۱۰mcg/mL و بسیاری از گرم منفی‌ها نیز با ۰/۲-۵mcg/mL از آن مهار می‌شوند. هموفیلوس آنفلوانزا و نایسریا مننژایتیس و برخی از سویه‌های باکتریوئیدها نسبت به آن بسیار حساسند و کلرامفنیکل برای آنها یک باکتریسید (باکتری‌کش) محسوب می‌شود.

ممکن است مقاومت کمی به کلرامفنیکل در جمعیت بزرگی از سلول‌های حساس به آن از طریق انتخاب‌شدن موتان‌هایی که نفوذپذیری کمتری به دارو دارند شکل بگیرد. گاهی یک مقاومت بالینی مشخص در اثر تولید کلرامفنیکل استیل ترانسفراز که آنزیمی کدشونده در پلاسمید باکتری بوده و دارو را غیرفعال می‌کند، ایجاد می‌شود.

فارماکوکینتیک

دوزاژ معمول آن ۵۰-۱۰۰mg/kg/d است. کلرامفنیکل پس از مصرف خوراکی، به راحتی و به سرعت جذب می‌شود. یک دوز ۱ گرمی خوراکی آن غلظت‌های خونی بین ۱۰ تا ۱۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر تولید می‌کند. کلرامفنیکل پالمیتات یک پیش دارو است که در روده هیدرولیز می‌شود و کلرامفنیکل آزاد تولید می‌کند. فرمولاسیون تزریقی آن کلرامفنیکل سوکسینات است که پیش‌دارو بوده و با هیدرولیز خود کلرامفنیکل آزاد تولید می‌کند و غلظت‌های خونی کمتری نسبت به نوع خوراکی ایجاد می‌کند. این دارو بخش گسترده‌ای در تمام بافت‌ها و مایعات بدن از جمله سیستم عصبی مرکزی و مایع مغزی ـ نخاعی دارد. غلظت این دارو در بافت‌های مغزی حتی ممکن است به اندازهٔ میزان سرمی آن برسد. این دارو به آسانی از تمام غشاهای سلولی عبور می‌کند.

قسمت اعظم دارو از طریق کونژوگاسیون با گلوکورونیک اسید (عمدتاً در کبد) یا با احیاء شدن به آریل ـ آمین‌های غیرفعال، غیرفعال می‌شود. کلرامفنیکل فعال (در حدود ۱۰٪ دوز کلی تجویز شده) و محصولات غیرفعال شدهٔ ناشی از تخریب آن با ادرار دفع می‌شود. مقدار کمی از داروی فعال به صفرا ترشح و با مدفوع دفع می‌شود. دوزاژ سیستمیک کلرامفنیکل نیازی به تنظیم در موارد نارسایی کلیوی ندارد، امّا در موارد اختلالات کبد باید به‌طور چشمگیری کم شود. نوزادان با عمر کمتر از یک هفته و نیز جنین‌های زودرس نیز توانایی کمتری برای پاکسازی این دارو دارند و دوزاژ دارو در آنها باید تا ۲۵mg/kg/d کاهش یابد.

کاربردهای بالینی

به علت عوارض بالقوه، مقاومت باکتریایی و در دسترس‌بودن بسیاری جایگزین‌های سودمند دیگر، این دارو به ندرت استفاده می‌شود و ممکن است در درمان عفونت‌های ریکتسیایی شدید مانند تیفوس[2] و تب منقوط کوههای راکی[3] استفاده شود. این دارو به‌عنوان جایگزینی برای آنتی‌بیوتیک‌های بتا ـ لاکتامی در درمان مننژیت مننگوکوکی در بیماران دارای واکنش‌های فوق حساسیتی شدید به پنی‌سیلین در نظر گرفته می‌شوند. دوزاژ آن ۵۰-۱۰۰mg/kg/d در چهار دوز مجزا است.

کلرامفنیکل به صورت موضعی به علت طیف اثر وسیع، قطبیت و نفوذ به بافت‌های قرنیه در درمان عفونت‌های چشمی به‌کار می‌رود این دارو در عفونت‌های کلامیدیای فاقد تأثیر است.

1- Chloramphenicol
2- Typhus
3- Rocky mountain spotted fever

عوارض جانبی

در بزرگسالان ممکن است اختلالات گوارشی نظیر تهوع، اسهال و استفراغ را بروز کند، امّا در بچه‌ها نادر است. کاندیدیازیس خوراکی یا واژنی ممکن است در اثر تغییر فلور طبیعی میکروبی روی دهد.

کلرامفنیکل، معمولاً در دوزاژهای بیشتر از 50mg/kg/dL پس از ۲-۱ هفته سبب سرکوب برگشت‌پذیر وابسته به دوز تولید سلول‌های قرمز می‌شود. آنمی‌آپلاستیک ممکن است به‌ندرت (۱ در ۲۴ تا ۴۰ هزار مورد درمان) در اثر تجویز اقسام خوراکی و تزریقی ایجاد شود که واکنش ایدیوسنکراتیک غیروابسته به دوز است، اگرچه با مصرف طولانی مدت دارو احتمال بروز آن بسیار بیشتر می‌شود. کم‌خونی ناشی از آن می‌تواند برگشت‌ناپذیر و کشنده باشد که می‌تواند به پیوند مغز استخوان یا داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی پاسخ دهند.

نوزادان تازه متولدشده فاقد مکانیسم قدرتمند کونژوگاسیون با گلوکورونیک اسید جهت تخریب و سم‌زدایی کلرامفنیکل هستند. زمانی که به این نوزادان دوزاژ بالای 50mg/kg/d تجویز شود، دارو ممکن است تجمع یافته و **سندرم نوزاد خاکستری**[1] به همراه استفراغ، شلی[2] هیپوترمی، رنگ‌پریدگی و خاکستری‌شدن، شوک و کلاپس[3] رخ بدهد. برای جلوگیری از چنین عوارضی کلرامفنیکل باید در نوزادان به دقت و با دوزاژ محدود به 50mg/kg/d یا کمتر (در طول هفته اول زندگی) در نوزادان طبیعی با عمر بالاتر از یک هفته و 25mg/kg/d برای نوزادان زودرس تجویز شود.

این دارو آنزیم‌های میکروزومی کبد را که مسئول متابولیزه‌کردن داروهای مختلف هستند، را مهار می‌کند. نیمه عمر داروها طولانی شده و غلظت‌های سرمی فنی‌توئین، تولبوتامید، کلرپروپامید و وارفارین زیاد می‌شود. مانند سایر مهارکننده‌های باکتریواستاتیک مهارکننده سنتز پروتئین‌های میکروبی، کلرامفنیکل نیز می‌تواند آنتاگونیست دارویی برای پنی‌سیلین‌ها یا آمینوگلیکوزیدها باشد.

■ اُکسازولیدینون‌ها

مکانیسم اثر و خاصیت ضد باکتریایی

لینزولید[4] عضوی از این خانواده و کلاس جدیدی از ضد میکروب‌های سنتتیک است. علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت شامل استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها، انتروکوک‌ها کوکسی‌های بی‌هوازی گرم مثبت و باکتری‌های میله‌ای گرم مثبت مانند کورینه باکتریوم‌ها، نوکاردیا و لیستریا مونوسیتوژن فعال است. این دارو باکتریواستاتیک است (به‌جز برای استرپتوکوک‌ها که باکتریسید محسوب می‌شود). در آزمایشگاه، علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس فعال است.

لینزولید با جلوگیری از تشکیل کمپلکس ریبوزوم، شروع سنتز پروتئین را مهار می‌کند. جایگاه اتصال مخصوص این دارو روی 23SrRNA زیرواحد 50S ریبوزومی سبب شده است که هیچ مقاومت متقاطعی با سایر گروه‌های دارویی وجود نداشته باشد. مقاومت نسبت به این دارو ناشی از موتاسیون در جایگاه اتصال لینزولید در 23rRNA می‌باشد.

فارماکوکینتیک

لینزولید پس از تجویز خوراکی فراهمی زیستی ۱۰۰٪ و نیمه عمری معادل ۶-۴ ساعت دارد. این دارو با متابولیسم اکسیداتیو متابولیزه شده و دو متابولیت غیرفعال تولید می‌کند. این دارو مهارکننده یا القاکننده سیتوکروم p450 نیست. میانگین حداکثر غلظت سرم پس از تجویز دوز خوراکی 600mg، 18mcg/mL می‌باشد. دوز توصیه شده در اغلب کاربردها 600mg دوبار در روز و به صورت خوراکی یا وریدی می‌باشد.

کاربردهای بالینی

لینزولید در عفونت‌های مقاوم به ونکومایسین انتروکوک فاسیوم، پنومونی نازوکومیال، پنومونی اکتسابی از جامعه و عفونت‌های پوستی و بافت نرم پیچیده و غیر پیچیده ناشی از باکتری‌های حساس گرم مثبت کاربرد دارد. کاربردهای غیررسمی لینزولید که در برچسب آن عنوان نشده شامل درمان توبرکلوز مقاومت به چند دارو و عفونت‌های فوکاردیا می‌باشند.

عوارض جانبی

سمیت این دارو از نوع عوارض هماتولوژیک قابل برگشت و بیشتر خفیف است. رایج‌ترین شکل آن ترومبوسیتوپنی (نزدیک به ۳٪ از موارد درمانی دیده می‌شود) است، به‌ویژه زمانی که مصرف دارو بیشتر از ۲ هفته باشد. آنمی و نوتروپنی به‌ویژه در بیمارانی که خود از قبل یک بیماری زمینه‌ای سرکوب‌کننده مغز استخوان داشته باشند محتمل‌تر است. با دوره‌های طولانی مصرف لینزولید، مواردی از نوروپاتی اپتیک و محیطی و اسیدوز

1- Gray baby syndrome
2- Flaccidity
3- Collapse
4- Linezolid

لاکتیک گزارش شده است. تصور می‌شود این عوارض جانبی مربوط به مهار سنتز پروتئین میتوکندریایی القاء شده باشند. مواردی از نوروپاتی عصبی و محیطی و لاکتیک اسیدوز در مصرف طولانی‌مدت لینزولید گزارش شده است. گزارش‌هایی از مواردی وجود دارد که بر بروز سندرم سروتونینی ناشی از تجویز همزمان داروهای سروتونینی، به طور شایع داروهای ضد افسردگی مهارکننده بازبرداشت انتخابی سروتونین با لینزولید، دلالت می‌کنند (فصل ۱۶ را ببینید). FDA هشداری را برای مصرف همزمان سروتونرژیک با این دارو منتشر کرده است.

تدیزولید[1] یک متابولیت فعال پیش داروی تدیزولید فسفات (یک داروی نسل جدید اگزازولیدین‌دیون) است. که قدرت بسیار زیادی علیه باکتری‌های گرم مثبت نظیر استافیلوک مقاوم به اورئوس متی‌سیلین، دارد این دارو در حال حاضر در مراحل انتهایی تکامل بالینی در درمان عفونت‌های پوست و بافت نرم و پنومونی‌های بیمارستانی است. مزایای بالینی آن نسبت به لینزولید بسیار بیشتر است که شامل افزایش قدرت علیه استافیلوکوک‌ها و قابل مصرف بصورت یک بار در روز است.

پاسخ مطالعه مورد

یک تتراسایکلین و یا ماکرولیدها در درمان سرویسیست‌ها کلامیدیایی مؤثر است. داکسی‌سایکلین در دوزهای ۱۰۰mg به‌صورت خوراکی دو بار در روز و به مدت ۷ روز بر تتراسایکلین ترجیح داده می‌شود درحالی‌که آزیترومایسین با دوز منفرد به میزان ۱ گرم بر ماکرولیدها ارجح است. در صورتی‌که بیمار آبستن باشد، مصرف تتراسایکلین ممنوع بوده و بیمار بایستی آزیترومایسین را که در آبستنی بی‌خطر است مصرف کند.

PrEPArATiONS AvAiLABLE

Generic name	available as
Chloramphenicol	Generic, Chloromycetin
TETrACYCLiNES	
Demeclocycline	Generic, Declomycin
Doxycycline	Generic, Vibramycin, others
Minocycline	Generic, Minocin, others
Tetracycline	Generic, others
Tigecycline	Tygacil
MACrOLiDES	
Azithromycin	Generic, Zithromax
Clarithromycin	Generic, Biaxin
Erythromycin	Generic, others
KETOLiDES	
Telithromycin	Ketek
LiNCOMYCiN	
Clindamycin	Generic, Cleocin
STrEPTOgrAMiNS	
Quinupristin and dalfopristin	Synercid
OXAZOLiDiNONE	
Linezolid	Zyvox

1- Tedizolid

خلاصه: تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، کلرامفنیکل، استرپتوگرامین‌ها، اکسازولیدینون‌ها

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، عوارض، تداخلات
تتراسیکلین‌ها				
• تتراسیکلین	مهار ساخت پروتئین ریبوزومی با اتصال به زیرواحد ۳۰s ریبوزومی	باکتریواستاتیک علیه باکتری‌های مستعد	عفونت‌های ناشی از مایکوپلاسما، کلامیدیا، ریکتزیا، بعضی اسپیروکت‌ها • مالاریا • هلیکوباکتر پیلوری • آکنه	خوراکی • کلیرانس Mixed (نیمه عمر، ۸ ساعت) • تجدید دوز هر ۶ ساعت • کاتیون‌های دی‌والان جذب خوراکی را مختل می‌کند • سمیت اختلالات گوارشی، عوارض کبدی، حساسیت به نور، رسوب در استخوان و دندان
• داکسی‌سیکلین: خوراکی و IV؛ نیمه عمر طولانی‌تر (۱۸ ساعت)، بنابراین دو بار روزانه تجویز می‌گردد، حذف غیرکلیوی، جذب تحت تأثیر کاتیون‌های دی‌والان قرار می‌گیرد؛ برای درمان پنومونی اکتسابی از جامعه و موارد شدید برونشیت، کاربرد دارد. • مینوسیکلین: خوراکی، نیمه عمر طولانی‌تر (۱۶ ساعت)، دو بار روزانه تجویز می‌گردد. اغلب باعث عوارض وستیبولار قابل برگشت می‌شود. • تیگسیکلین: IV؛ تحت تأثیر مکانیسم‌های شایع مقاومت به تتراسیکلین قرار نمی‌گیرد، طیف اثر وسیع نسبت به فعالیت باکتری‌های هوازی گرم مثبت و گرم منفی، تهوع، استفراغ از عوارض اولیه این دارو است.				
ماکرولیدها				
• اریترومایسین	مهار ساخت پروتئین طی اتصال به زیرواحد ۵۰S ریبوزومی	باکتریواستاتیک ضد باکتری‌های مستعد	پنومونی اکتسابی از جامعه • سیاه‌سرفه • عفونت‌های سیانوباکتری و کلامیدیایی	خوراکی، IV • کلیرانس کبدی (نیمه عمر ۱/۵h) • تجدید دوز هر ۶ ساعت • مهارکننده سیتوکروم P450 • سمیت: اختلالات گوارشی، عوارض کبدی، طولانی‌شدن QTc
• کلاریترومایسین: خوراکی؛ نیمه‌عمر طولانی (۶h)، نیازمند تجویز دو بار در روز، اثر مضاعف ضد مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس، توکسوپلاسما و مایکوباکتریوم لپره • آزیترومایسین: خوراکی، IV، نیمه عمر بسیار طولانی (۶۸ ساعت)، دوره درمان ۵ روز و تجویز ۱ بار در روز برای درمان پنومونی اکتسابی از جامعه، آنزیم‌های سیتوکروم P450 را مهار نمی‌کند. • تلی‌ترومایسین: خوراکی؛ تحت تأثیر مقاومت ناشی از efflux قرار نمی‌گیرد و بنابراین علیه بسیاری از گونه‌های مقاوم به اریترومایسین پنوموکوک فعال است. موارد نادری از هپاتیت فولمینانت طی مصرف آن گزارش شده است.				
لینکوزامید				
• کلیندامایسین	مهار ساخت پروتئین‌های باکتریال با اتصال به زیرواحد ریبوزومی ۵۰S	فعالیت باکتریواستاتیک علیه باکتری‌های مستعد	عفونت‌های پوست و بافت نرم • عفونت‌های غیرهوازی	خوراکی، IV • کلیرانس کبدی (نیمه عمر: ۲/۵ ساعت) • هر ۸-۶ ساعت نیاز به تجدید دوز دارد • سمیت: اختلالات گوارشی، کولیت دیفیسیل

خلاصه: تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلینداما یسین، کلرامفنیکل، استرپتوگرامین‌ها، اکسازولیدینون‌ها (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، عوارض، تداخلات
استرپتوگرامین‌ها				
• کینوپریستین - دالفوپریستین	مهار ساخت پروتئین‌های باکتریال با اتصال به زیرواحد ۵۰s ریبوزومی	فعالیت سریع باکتریوسید علیه اغلب باکتری‌های مستعد	عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک یا گونه‌های مقاوم به وانکومایسین فاسیوم (Faecium)	IV • کلیرانس کبدی • تجویز دوز هر ۱۲–۸ ساعت • مهارکننده سیتوکروم P450، • سمیت: میالژی شدید ناشی از تزریق و دردهای عضلانی
کلرامفنیکل	مهار سنتز پروتئین‌های باکتریال طی اتصال به زیرواحد ۵۰S ریبوزومی	فعالیت باکتریواستاتیک علیه باکتری‌های مستعد	به علت عوارض شدید در کشورهای توسعه یافته به ندرت کاربرد دارد	خوراکی، IV • کلیرانس کبدی (نیمه عمر: ۲/۵h) • دوز ۱۰۰mg/kg/d–۵۰ در ۴ دوز منقسم. • سمیت: آنمی وابسته به دوز، آنمی آپلاستیک ایدیوسنکراتیک، سندرم بچه خاکستری
اکسازولیدین‌ها				
• لینزولید	مهار سنتز پروتئین‌های باکتریال با اتصال به زیرواحد RNA ریبوزومی ۲۳S و ۵۰S	اثرات باکتریواستاتیک علیه باکتری‌های مستعد	عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین و انتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین	خوراکی، IV • کلیرانس کبدی (نیمه عمر ۶h) • سمیت: سرکوب مغز استخوان وابسته به مدت مصرف، نوروپاتی، نوریت اپتیک • سندرم سروتونین در تجویز همزمان با سایر داروهای سروتونرژیک (مانند مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین)

فصل

۴۵ آمینوگلیکوزیدها و اسپکتینومایسین

مطالعه مورد

مردی ۴۵ ساله، بدون سابقهٔ پزشکی، با سوختگی درجه سه در بیش از ۴۰٪ بدن، از ۱۰ روز پیش در واحد مراقبت‌های ویژه پذیرش شده است. تا قبل از ۲۴ ساعت گذشته، بیمار وضعیت پایداری داشته است. حالا او تب‌دار است (39/5°C [103/1°F]) و تعداد گلبول‌های سفید وی از ۸۵۰۰ به ۲۰۰۰۰ در میلی‌متر مکعب رسیده است. وی همچنین دوره‌ای از کاهش فشارخون (۸۶/۵۰ میلی‌متر جیوه) داشت که به حجمی از مایع پاسخ داد. کشت خون در زمان تب گرفته شده و نتایج هنوز حاضر نیست. پزشک حاضر در ICU نگران سپسیس بوده و می‌خواهد درمان ترکیبی تجربی جهت‌دار بر ضد پسودومونا شامل توبرامایسین را تجویز کند. وزن بیمار ۷۰ کیلوگرم و کلیرانس کراتینین تخمینی برای وی ۹۰ میلی‌لیتر در دقیقه است. چگونه باید دوز مصرفی توبرامایسین را برای مصرف روزی یک بار تنظیم کرد و استراتژی‌های تنظیم دوز مرسوم کدامند؟ چگونه هر رژیم درمانی باید برای بررسی کارایی و سمیت کنترل شود؟

داروهای مورد بحث در این فصل مهارکننده‌های باکتریسیدی سنتز پروتئین هستند که در عملکرد ریبوزوم تداخل ایجاد می‌کنند. این داروها بیشتر علیه میکروارگانیسم‌های هوازی گرم منفی فعالند.

■ آمینوگلیکوزیدها

از جمله عوامل دارویی این گروه می‌توان به **استرپتومایسین**[1]، **نئومایسین**[2]، **کانامایسین**[3]، **آمیکاسین**[4]، **جنتامایسین**[5]، **توبرامایسین**[6]، **سیسومایسین**[7]، **نتیل‌مایسین**[8] اشاره کرد. این داروها بیشتر در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و در عفونت‌های شدید روده‌ای گرم منفی در ترکیب با ونکومایسین یا یک آنتی‌بیوتیک بتالاکتام برای اندوکاردیت باکتریایی گرم مثبت یا درمان سل به‌کار می‌روند.

خصوصیات عمومی آمینوگلیکوزیدها

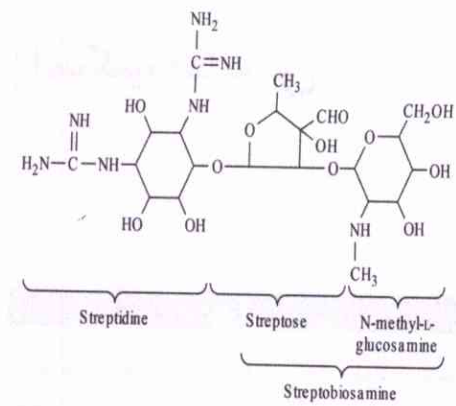
A. ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی

دارای یک حلقهٔ هگزوزی یا استرپتیوین (در استرپتیدین) یا ۲- داکسی استرپتامین (سایر آمینوگلیکوزیدها) هستند که به آن قندهای آمینی مختلف با پیوندهای گلیکوزیدی مختلف (شکل‌های ۱-۴۵ و ۲-۴۵) متصل شده است. در آب محلول هستند، این محلول پایدار بوده و در pH قلیایی فعال‌تر از اسیدی است.

B. مکانیسم عمل

نحوه اثر استرپتومایسین بسیار بیشتر از سایر آمینوگلیکوزیدها مورد مطالعه قرار گرفته است، امّا تمامی آنها تقریباً مکانیسم عمل مشابهی دارند. این داروها مهارکنندهٔ برگشت‌ناپذیر سنتز پروتئین هستند، امّا مکانیسم دقیق فعالیت باکتریسیدی آنها شناخته نشده است. نخستین اتفاق انتشار غیرفعال دارو از راه کانال‌های پورین از عرض غشای خارجی است (شکل ۳-۴۳ را ببینید). سپس دارو به‌طور فعال با مکانیسم وابسته به اکسیژن از غشای سلولی وارد سیتوپلاسم سلول می‌شود. گرادیان الکتروشیمیایی خلال غشایی سبب تأمین انرژی این فرآیند

1- Streptomycin
2- Neomycin
3- Kanamycin
4- Amikacin
5- Gentamicin
6- Tobramycin
7- Sisomicin
8- Netlimicin



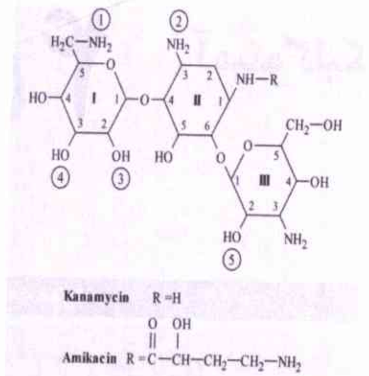
شکل ۱-۴۵. ساختمان استرپتومایسین.

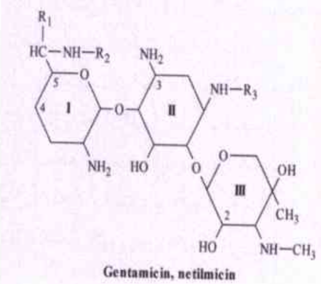
می‌شود و انتقال با یک پمپ پروتونی مزدوج می‌شود. pH پایین خارج سلولی و شرایط بی‌هوازی، انتقال را از راه کاهش گرادیان مهار می‌کند. انتقال دارو می‌تواند با داروهای مؤثر بر دیواره سلولی مانند پنی‌سیلین یا ونکومایسین افزایش یابد و همین امر احتمالاً اساس سینرژیسم این آنتی‌بیوتیک‌ها با آمینوگلیکوزیدها است.

در داخل سلول، آمینوگلیکوزیدها به جایگاه اختصاصی زیر واحد ۳۰S پروتئین‌های ریبوزومی متصل می‌شوند. سنتز پروتئین با آمینوگلیکوزیدها حداقل از راه یکی از روش‌های زیر مهار می‌شود (شکل ۳-۴۵): (۱) تداخل با کمپلکس آغاز تشکیل پپتید؛ (۲) غلط خواندن mRNA که سبب داخل‌شدن اسیدهای آمینه اشتباه در داخل پپتید و تشکیل پروتئین‌های غیرعملکردی یا سمی می‌شود و (۳) ایجاد شکست در پلیمرها و تشکیل مونوزوم‌های[1] غیرعملکردی. این فعالیت‌ها کم‌وبیش به‌صورت همزمان انجام می‌شوند که اثر کلی آن برای سلول غیرقابل برگشت و کشنده است.

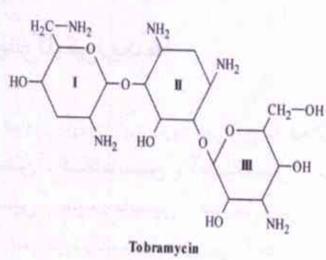
C. مکانیسم مقاومت

سه مکانیسم عمده برای مقاومت وجود دارد: (۱) تولید آنزیم ترانسفراز یا آنزیم‌هایی که با آدنیلاسیون، استیلاسیون یا فسفریلاسیون، آمینوگلیکوزیدها را مهار می‌کنند که اصلی‌ترین نوع مقاومت ایجاد شده از لحاظ بالینی است، (ترانسفرازهای خاص در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند)؛ (۲) ایجاد اختلال در ورود آمینوگلیکوزیدها به داخل سلول که ممکن است ژنوتیپی باشد (مثلاً ناشی از جهش یا حذف قسمتی از کانال پورین یا



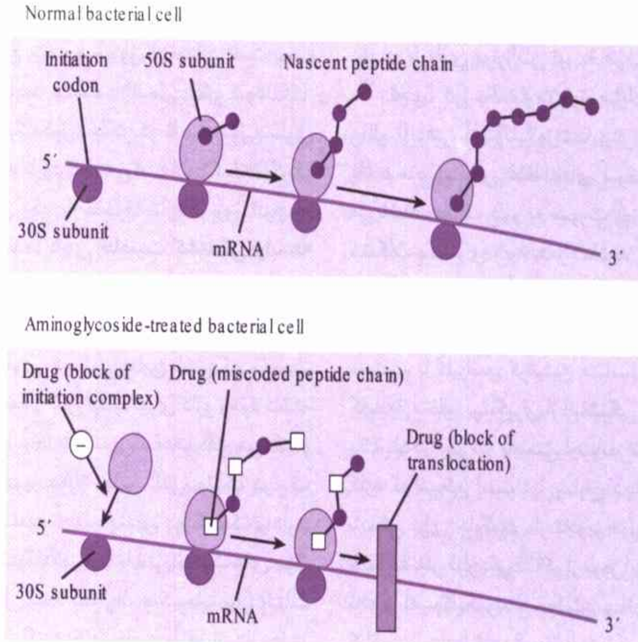


	Ring I			Ring II
	R_1	R_2	C4–C5 bond	R_3
Gentamicin C_1	CH_3	CH_3	Single	H
Gentamicin C_2	CH_3	H	Single	H
Gentamicin C_{1a}	H	H	Single	H
Netilmicin	H	H	Double	C_2H_5



شکل ۲-۴۵. اشکال ساختاری چند آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی مهم. حلقه II، ۲- داکسی - استرپتامین است. شباهت بیان کانامایسین و آمیکاسین و نیز میان جنتامایسین، نتیل‌مایسین و توبرامایسین دیده می‌شود. اعداد داخل دایره روی مولکول کانامایسین نقاطی هستند که آنزیم‌های ترانسفراز پلاسمیدی باکتری با حمله به آنها، دارو را غیرفعال می‌کنند. شماره‌های ۱ و ۲ و ۳ محل اثر استیل ترانسفراز ۴ محل اثر فسفوترانسفراز و ۵ محل اثر آدنیلیل ترانسفراز هستند. آمیکاسین به تخریب در محل‌های ۲ و ۳ و ۴ و ۵ مقاوم است.

1- Monosome



شکل ۳-۴۵. مکانیسم‌های فرضی اثر آمینوگلیکوزیدها. ساخت طبیعی پروتئین در قسمت بالای شکل دیده می‌شود. تا به حال سه مکانیسم برای اثر آمینوگلیکوزیدها توضیح داده شده است که در پایین شکل قابل مشاهده است. این موارد عبارتند از: ۱) مهار شکل‌گیری کمپلکس آغاز، کددهی اشتباه آمینواسیدها در زنجیر پپتیدی در حال سنتز به علت اشتباه خواندن mRNA و مهار واکنش جابجایی روی mRNA پس از تشکیل یک کمپلکس آغازگر که ممکن است حرکت ریبوزوم مهار شود. این امر موجب قرارگرفتن فقط یک ریبوزوم روی زنجیره mRNA یا به عبارت دیگر ایجاد مونوزوم[1] می‌شود.

پروتئین‌های درگیر در انتقال و نگهداری گرادیان الکتروشیمیایی) یا فنوتیپی باشد (ناشی از رشد در محیطی که فرآیند انتقالی وابسته به اکسیژن که در بالا ذکر شد در آن انجام نشود). (۳) پروتئین گیرنده‌ای زیر واحد 30S ریبوزومی ممکن است در اثر یک جهش حذف شود یا تغییر پیدا کند.

D. فارماکوکینتیک و تجویز دوز روزانه یک بار

آمینوگلیکوزیدها، به میزان بسیار کمی از سیستم گوارشی طبیعی جذب می‌شوند، به طوری‌که تقریباً تمام دوز خوراکی آن از راه مدفوع دفع می‌شود. اگر زخمی وجود داشته باشد داروها ممکن است جذب شوند. معمولاً به صورت وریدی و به صورت انفوزیون ۳۰ تا ۶۰ دقیقه‌ای تجویز می‌شوند و پس از یک فاز کوتاه توزیع دارو در بدن، غلظت سرمی آن مشابه غلظت آن پس از تزریق عضلانی می‌شود. پس از تزریق عضلانی به خوبی جذب و در خون حداکثر طی ۹۰-۳۰ دقیقه غلظت ایجاد می‌کنند.

نیمه عمر طبیعی آمینوگلیکوزیدها در سرم ۳-۲ ساعت است که در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی به ۴۸-۲۴ ساعت افزایش می‌یابد. آمینوگلیکوزیدها به‌طور نسبی و نامنظم توسط همودیالیز دفع می‌شود (برای مثال ۶۰-۴۰ درصد در مورد جنتامایسین) و خیلی تحت تأثیر دیالیز پریتونئال قرار نمی‌گیرند. آمینوگلیکوزیدها ترکیبات به شدت قطبی بوده که به راحتی وارد سلول نمی‌شوند. این دارو به میزان زیادی از سیستم عصبی مرکزی و چشم به دور می‌مانند اما در شرایط حضور التهاب غلظت آن در مایع مغزی نخاعی به ۲۰ درصد سطح پلاسمایی دارو رسیده و در مننژیت در دوران نوزادی این سطح ممکن است به مقادیر بیشتری نیاز شود. تزریق اینتراتکال و یا اینترونتریکولار جهت دستیابی به سطح بالاتری در مایع مغزی نخاعی ضروری است. حتی پس تجویز تزریقی، غلظت آمینوگلیکوزید در بسیاری از بافت به‌جز قشر کلیه بالا نمی‌رود. غلظت دارو در اغلب ترشحات متوسط بوده و در

1- Monosome

صفرا ممکن است به ۳۰ درصد سطح خونی دارو برسد. با درمان طولانی‌مدت انتشار به مایع جنب و سینوویال ممکن است سبب رسیدن دارو به ۹۰–۵۰ درصد غلظت پلاسمایی دارو شود.

به‌طور کلاسیک آمینوگلیکوزیدها در دو تا سه دوز مساوی روزانه در بیماران با عملکرد کلیوی طبیعی استفاده شده‌اند. اگر در برخی شرایط بالینی خاص یک بار مصرف دارو در روز ترجیح داده می‌شود. آمینوگلیکوزیدها دارای **خاصیت کشندگی وابسته به غلظت**[1] هستند که با افزایش غلظت دارو سهم بیشتری از باکتری‌ها با سرعت بیشتر می‌میرند. این عوامل همچنین دارای **اثر پس آنتی‌بیوتیکی**[2] قوی هستند. به این معنی که خاصیت آنتی‌بیوتیکی تا زمانی که مقدار قابل اندازه‌گیری دارو وجود داشته باشد، موجود است. این اثر به مدت چندین ساعت باقی می‌ماند و به دلیل همین ویژگی، تجویز دوزاژ نهایی آنتی‌بیوتیک در یک دوز زیاد، بازده بهتری نسبت به تجویز چندین دوز کوچک‌تر دارد.

با مصرف همزمان آمینوگلیکوزیدها با آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر دیواره سلول (برای مثال بتالاکتام‌ها، ونکومایسین) اثرات سینرژیستی کشنده‌ای علیه باکتری‌های خاص دارند. اثر داروها در موارد ترکیبی بسیار بیشتر از اثرات انفرادی پیش‌بینی‌شده برای هر دارو می‌باشد. برای مثال اثرات کشندگی داروها در مواقع ترکیب آنها بسیار بسیشتر از حالت مصرف انفرادی آنها است. عوارض جانبی آمینوگلیکوزیدها هم وابسته به زمان و هم وابسته به غلظت دارو است، معمولاً زمانی که به یک مقدار آستانه از غلظت دارو نرسیده باشیم، عوارض رخ نمی‌دهد، امّا به محض رسیدن به این میزان آستانه و از آن به بعد زمان بسیار اهمیت پیدا می‌کند. این آستانه دقیقاً تعریف نشده، امّا معمولاً غلظتی بالای 2mcg/mL در نظر گرفته می‌شود. در دوزهای بالینی مشابه، زمان سپری شده پس از شدت آستانه، در حالت تجویز دوزهای مجزای کوچک‌تر بیشتر از حالت تجویز کل مقدار لازم از دارو به صورت یک دوز بزرگ منفرد خواهد بود.

مطالعات بالینی متعدد ثابت کرده‌اند که تک دوز روزانه از آمینوگلیکوزیدها ـ (عوارض آن نه تنها بیشتر نیست بلکه کمتر نیز می‌باشد) به اندازهٔ دوزهای متعدد کوچک‌تر اثربخش است. بنابراین بسیاری از منابع در حال حاضر توصیه می‌کنند که آمینوگلیکوزیدها باید در بسیاری از شرایط بالینی به صورت تک دوز روزانه تجویز شوند. کارآیی یک دوز روزانه این دارو، در درمان ترکیبی (چند دارویی) انتروکوک‌ها، و اندوکاردیت استافیلوکوکی هنوز کاملاً مشخص نشده و همچنان در این موارد تجویز دوز پایین استاندارد ۳ بار در روز پیشنهاد می‌شود. برعکس، اطلاعات محدودی از دوز یک بار در روز این دارو در اندوکاردیت استرپتوکوکی حمایت می‌کند. نقش دوز یک بار در روز در بارداری و نوزادان نیز به خوبی تأیید نشده است.

تجویز دوز یک بار در روز، مزایای عملی بالقوه‌ای دارد. برای مثال تا وقتی آمینوگلیکوزیدها بیش از سه روز مصرف نشده باشند، تعیین مکرر غلظت‌های سرمی آنها احتمالاً غیرضروری می‌باشد. مصرف دارو به صورت روزانه یک بار به جای سه بار، مشکلات کمتری را به همراه داشته و این نوع تجویز در بیماران تحت درمان سرپایی بسیار مناسب‌تر است.

آمینوگلیکوزیدها از راه کلیه پاک می‌شوند و ترشح آن به طور مستقیم با کلیرانس کراتینین متناسب است. در صورت نارسایی کلیه به منظور پیشگیری از انباشتگی سطوح سمی حتی از تجویز یک بار در روز نیز بایستی اجتناب نمود. تغییرات سریع عملکرد کلیه که ممکن است در بیماران دچار آسیب کلیه اتفاق بیفتد بایستی برای جلوگیری از تجویز دوز بیش از حد (overdose) حتماً مدنظر قرار بگیرد. اگر از بروز این اشتباهات جلوگیری شود، تجویز آمینوگلیکوزیدها مطمئن و اثربخش است. اگر کلیرانس کراتینین 60mL/min باشد، دوز روزانه منفرد 5-7mg/kg از جنتامایسین و یا توبرامایسین توصیه می‌شود (15mg/kg از آمیکاسین) در بیمارانی که کلیرانس کراتینین 60mL/min است دوزهای کلاسیک که در ادامه شرح داده شده است، توصیه می‌شود. با دوزهای یک بار در روز، نیاز به کنترل غلظت‌های سرمی وجود ندارد. به طور معمول غلظت‌های حداکثر سرمی بالا هستند و نیازی به کنترل آنها نیست. هدف، تجویز دوز دارو به میزانی است که طی ۱۸ تا ۲۴ ساعت پس از مصرف غلظت‌های دارو کمتر از 1mcg/mL باشد. در این حالت مدت زمان کافی برای پاک‌شدن دارو قبل از شروع دوز بعدی وجود خواهد داشت. چندین مطالعه نوموگرام توسعه‌یافته و پزشکان بالینی ر ا در تجویز دوز روزانه توجیه نموده است.

در مقادیر مصرف کلاسیک برای جلوگیری از تجمع و ایجاد عوارض در بیماران دچار نارسایی کلیه، تنظیم دوزاژ ضروری است. برای این کار می‌توان دوز دارو را ثابت و فواصل تجویز آنها را زیاد کرد، یا این که فواصل بین دوزها را ثابت نگهداشت و خود دوز را کاهش داد. نمودارها و فرمول‌هایی وجود دارد که ارتباط مقادیر سرمی ـ کراتینین با تنظیم‌های لازم در رژیم‌های درمانی را مشخص می‌کند. از آنجایی که کلیرانس آمینوگلیکوزیدها به طور مستقیم متناسب با کلیرانس کراتینین است روش بهتر برای تعیین دوز این داروها محاسبهٔ کلیرانس کراتینین با استفاده از

1- Concentration-dependent killing
2- Postantibiotic effect

فرمول کوکرافت ـ گالت[1] است که در فصل ۶۰ توضیح داده می‌شود. برای یک رژیم کلاسیک دو یا چهار مرتبه در روز، غلظت‌های سرمی حداکثر باید ۶۰-۳۰ دقیقه پس از مصرف یک دوز و غلظت‌های حداقل باید درست پیش از شروع دوز بعدی، مشخص شوند. دوز جنتامایسین و توبرامایسین بایستی به منظور دستیابی و حفظ حداکثر سطح سرمی بین ۱۰mcg/mL و ۵ حداقل سطح کمتر از ۲mcg/mL (۱mcg/mL مطلوب است) تعدیل شود.

E. عوارض جانبی

تمام آمینوگلیکوزیدها دارای عوارض شنوایی[2] و عوارض کلیوی[3] هستند که معمولاً در درمان‌های بیشتر از ۵ روز، در دوزهای بالاتر، در افراد سالخورده و در مواردی از نارسایی‌های کلیه بیشتر محتمل است، رخ می‌دهد. استفاده همزمان از این دارو با دیورتیک‌های مؤثر بر قوس هنله (مثلاً فروزماید و اتاکرینیک اسید) یا سایر عوامل ضد میکروبی نفروتوکسیک (مانند ونکومایسین یا آمفوتریسین) می‌تواند به‌طور بالقوه سبب عوارض کلیوی شود که حتی‌الامکان باید از آن جلوگیری کرد. عوارض شنوایی، معمولاً همراه با آسیب به سیستم شنوایی است که در آغاز به صورت وزوز گوش و عدم توانایی شنیدن اصوات با فرکانس بالا و یا آسیب به قسمت دهلیزی بروز کرده و خود را با سرگیجه، آتاکسی و عدم تعادل نشان می‌دهد. عوارض کلیوی، سبب بالارفتن سطح کراتینین سرم یا کاهش کلیرانس کراتینین می‌شود که البته اغلب نخستین اثر، افزایش غلظت‌های حداقل دارو است. نئومایسین، کانامایسین و آمیکاسین دارای بیشترین عوارض شنوایی هستند. استرپتومایسین و جنتامایسین نیز دارای بیشترین عوارض دهلیزی هستند. نئومایسین، توبرامایسین و جنتامایسین بیشترین سمیت کلیوی را دارا می‌باشند.

در دوزهای بسیار بالا آمینوگلیکوزیدها می‌توانند با ایجاد بلوک عصبی ـ عضلانی که سبب فلج تنفسی می‌شود اثر شبه کوراری ایجاد کنند. این فلج اغلب با تجویز گلوکونات کلسیم (باید فوری مصرف شود) یا نئوستیگمین برطرف می‌شود. واکنش‌های افزایش حساسیتی معمول نیست.

F. کاربردهای بالینی

بیشترین کاربرد آمینوگلیکوزیدها علیه باکتری‌های گرم منفی روده‌ای است، به خصوص زمانی که میکروارگانیسم جدا شده احتمالاً مقاوم به دارو باشد و نیز زمانی که به سپسیس مشکوک باشیم. تقریباً همیشه در ترکیب با یک آنتی‌بیوتیک بتا ـ لاکتام برای گسترش طیف اثر و پوشش‌دادن پاتوژن‌های بالقوهٔ گرم مثبت و استفاده از مزایای سینرژیسم این دو گروه از داروها استفاده می‌شود. فعالیت باکتریسیدی ترکیبات پنی‌سیلین ـ آمینوگلیکوزید همچنین به منظور درمان اندوکاردیت انتروکوکی و کوتاه‌کردن دورهٔ درمان اندوکاردیت‌های ناشی از استرپتوکوک ویریدانس و استافیلوکوک کاربرد دارد. نوع آمینوگلیکوزید و دوزی که باید استفاده شود به نوع عفونت و حساسیت میکروارگانیسم جدا شده بستگی دارد.

استرپتومایسین[4]

استرپتومایسین (شکل ۱-۴۵) از سویه‌ای از استرپتومایسیس گریسئوس[5] جدا شده است. فعالیت ضدمیکروبی استرپتومایسین و نیز مکانیسم‌های مقاومت به آن شاخص سایر آمینوگلیکوزیدها است. در بیشتر گونه‌ها مقاومت ایجاد شده که به شدت استفاده از استرپتومایسین به جز مواردی که در ذیل گفته می‌شود را محدود کرده است. مقاومت ریبوزومی به استرپتومایسین به آسانی ایجاد می‌شود که همین امر استفادهٔ تک دارویی آن را در درمان عفونت‌ها محدود می‌کند.

کاربردهای بالینی

A. عفونت‌های مایکوباکتریایی

استرپتومایسین، بیشتر در درمان سل به عنوان عامل خط دوم به کار می‌رود. دوزاژ آن ۱g/d-۰/۵ (۱۵mg/kg/d-۷/۵ برای بچه‌ها)، به صورت عضلانی یا وریدی است. برای جلوگیری از ایجاد مقاومت حتماً باید با سایر داروها استفاده شود. برای اطلاعات بیشتر در مورد کاربرد استرپتومایسین در عفونت‌های مایکوباکتریایی فصل ۴۷ را ملاحظه کنید.

B. عفونت‌های غیرسلی

در طاعون، تولارمی و گاهی بروسلوز، ۱g/d (۱۵mg/kg/d در بچه‌ها) به فرم عضلانی در ترکیب با یک تتراسیکلین خوراکی تجویز می‌شود.

پنی‌سیلین به همراه استرپتومایسین برای اندوکاردیت‌های انتروکوکی و درمان دو هفته‌ای اندوکاردیت ناشی از استرپتوکوک ویریدانس مفید است و در این موارد جنتامایسین به‌طور گسترده‌ای با استرپتومایسین جایگزین می‌شود. این دارو هنوز

1- Cockcroft-gault
2- Ototoxic
3- Ototoxic
4- Streptomycin
5- S.griseus

عاملی مفید در درمان عفونت‌های انتروکوکی است زیرا برخی از باکتری‌های انتروکوکی جدا شده که به جنتامایسین مقاوم هستند (و نیز به نتیل‌مایسین، توبرامایسین و آمیکایسین) به استرپتومایسین حساسند.

عوارض جانبی

تب، بثورات جلدی و سایر تظاهرات آلرژیک دیگر در اثر ازدیاد حساسیت به استرپتومایسین بروز می‌کنند که معمولاً بیشتر در اثر تماس طولانی مدت با دارو در بیمارانی است که دورهٔ درمان طولانی مدت داشته‌اند (مثلاً در بیماران مسلول).

درد در محل تزریق شایع است، امّا اغلب شدید نیست. شدیدترین عارضه استرپتومایسین، اختلال در عملکرد ناحیه وستیبولار (سرگیجه و عدم تعادل) است. میزان و شدت این اختلال با سن بیمار، سطح خونی دارویی و طول مدت مصرف رابطه دارد. این اختلال ممکن است به دنبال چند هفته بالابودن غیرعادی سطوح دارویی خون (مانند افراد دچار نارسایی کلیه) یا پس از ماهها پایین‌بودن نسبی میزان آن در خون رخ دهد. مصرف این داور در طول بارداری می‌تواند سبب کری نوزاد شود و از این‌رو تجویز آن در این دوران تقریباً ممنوع است.

جنتامایسین[1]

جنتامایسین یک مخلوط حاصل از سه ترکیب نزدیک C_1، C_{1A} و C_2 است (شکل ۲-۴۵) که از میکروسپورا پورپورا جدا شده‌اند. این دارو هم علیه گرم مثبت‌ها و هم گرم منفی‌ها مؤثر بوده و بسیاری از خصوصیات آن مشابه سایر آمینوگلیکوزیدها است.

فعالیت ضد میکروبی

جنتامایسین سولفات، به میزان ۲-۱۰mcg/mL در محیط آزمایشگاه بسیاری از سویه‌های استافیلوکوک‌ها و کلی‌فرم‌ها و سایر باکتری‌های گرم منفی را مهار می‌کند. هم به تنهایی و هم به فرم یک ترکیب سینرژیک با آنتی‌بیوتیک‌های بتا- لاکتام علیه باکتری‌های میله‌ای گرم منفی که ممکن است به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم باشند مؤثر است. همانند سایر آمینوگلیکوزیدها علیه باکتری‌های بی‌هوازی مؤثر نیست.

مقاومت

استرپتوکوک‌ها و انتروکوک‌ها به طور نسبی به علت عدم توانایی نفوذ دارو به داخل سلول به آن مقاومند، اما به هر حال جنتامایسین در ترکیب با ونکومایسین یا یک پنی‌سیلین، به‌طور بالقوه اثر باکتریسیدی ایجاد می‌کند که تا حدی به علت افزایش نفوذ دارو با مهار سنتز دیوارهٔ سلولی است. مقاومت به جنتامایسین در استافیلوکوک‌ها به علت انتخاب‌شدن و زنده ماندن موتانت‌های با نفوذپذیری کمتر به سرعت اتفاق می‌افتد، مقاومت ریبوزمی نادر است. در باکتری‌های گرم منفی مقاومت اغلب به علت آنزیم‌های تغییردهندهٔ آمینوگلیکوزیدها که با پلاسمید کد می‌شوند، ایجاد می‌شود. باکتری‌های گرم منفی مقاوم به جنتامایسین اغلب به آمیکاسین که مقاومت بیشتری به آنزیم‌های تغییردهندهٔ فعالیت آنزیمی دارد، حساس هستند. آنزیم انتروکوکی که جنتامایسین را تغییر می‌دهد، آنزیمی با عملکرد دوگانه است که همچنین آمیکاسین، نتیل‌مایسین و توبرامایسین را هم غیرفعال می‌کند، امّا روی استرپتومایسین اثر ندارد. این دارو با آنزیم دیگری غیرفعال می‌شود و این دلیلی است بر آن که چرا برخی انتروکوک‌های مقاوم به جنتامایسین به استرپتومایسین حساسند.

کاربردهای بالینی

A. تجویز عضلانی یا وریدی

جنتامایسین بیشتر در درمان عفونت‌های شدید (مانند سپسیس و پنومونی) ناشی از باکتری‌های گرم منفی که با احتمال زیاد به سایر داروها مقاومند، به‌ویژه پسودوموناها، انتروباکتر، سراتیا مارسنسی، پروتئوس، آسینوباکتر و کلبسیلا به کار می‌رود. این دارو اغلب در تلفیق با یک عامل ثانویه به این منظور، برای درمان عفونت‌های خارجی دستگاه ادراری استفاده می‌شود، زیرا یک آمینوگلیکوزید به تنهایی ممکن است مفید نباشد. برای مثال جنتامایسین نباید به صورت تک دارو برای درمان عفونت‌های استافیلوکوکی به کار رود زیرا به سرعت نسبت به آن مقاومت ایجاد می‌شود. از آمینوگلیکوزیدها نباید برای درمان پنومونی به تنهایی استفاده شود، زیرا نفوذ دارو به داخل بافت عفونی ریه ضعیف است که شرایط موضعی این بافت یعنی pH پایین و فشار پایین اکسیژن در این امر نقش دارد. جنتامایسین به طور کلاسیک با دوز ۵-۶mg/kg/d وریدی در سه دوز مساوی تجویز می‌شود، امّا مصرف یک بار در روز آن برای برخی ارگانیسم‌ها نیز به همان اندازه مفید است و عوارض کمتری ایجاد می‌کند. جنتامایسین در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر دیواره سلولی در درمان اندوکاردیت ناشی از باکتری‌های گرم مثبت (استرپتوکوک‌ها، استافیلوکوک‌ها و انتروکوک‌ها) مصرف می‌شود.

1- Gentamicin

خاصیت سینرژیستی کشندگی با این دارو در درمان ترکیبی به‌دست می‌آید که ممکن است خاصیت باکتریسیدی مورد نیاز برای درمان و یا کوتاه کردن دوره درمانی را فراهم کند. دوز جنتامایسین که به‌عنوان درمان سینرژیستی علیه باکتری‌های گرم مثبت استفاده می‌شد کمتر از دوزهای کلاسیک است. به‌طور تیپیک این دارو در دوزهای ۳mg/kg در روز و در سه دوز جداگانه مصرف می‌شود. حداکثر سطح پلاسمایی آن تقریباً ۳mcg/mL بوده در حالی‌که حداقل سطح مطلوب بایستی کمتر از ۱mcg/mL باشد. اطلاعات محدودی در مورد مفید بودن مصرف دوز ۳mg/kg به‌صورت تزریق روزانه در درمان آندوکاردیت استرپتوکوکی وجود دارد.

B. تجویز موضعی و چشمی

کرم‌ها، پمادها و محلول‌های محتوی ۰/۱-۰/۳ درصد جنتامایسین برای درمان سوختگی‌های عفونی، زخم‌ها یا جراحات پوستی و جلوگیری از عفونت کاتترهای وریدی به‌کار می‌رود. میزان تأثیرگذاری فرآورده‌های موضعی مورد مصرف برای این منظور، نامشخص است. جنتامایسین موضعی تا حدی با ترشحات چرکی غیرفعال می‌شود. ۱۰ میلی‌گرم از این دارو را می‌توان برای درمان عفونت‌های چشمی زیر پردهٔ ملتحمه تزریق کرد.

C. تجویز اینتراتکال

مننژیت ناشی از باکتری‌های گرم منفی، توسط تزریق اینتراتکال جنتامایسین سولفات ۱-۱۰mg/d درمان می‌شود. اگرچه نه تزریق اینتراتکال و نه داخل بطنی جنتامایسین برای درمان مننژیت نوزادان مفید نیستند، تزریق بطنی جنتامایسین پرعارضه است و مفیدبودن این دارو برای این نوع درمان مورد بحث است. علاوه بر این، وجود سفالوسپورین‌های نسل سوم برای مننژیت ناشی از باکتری‌های گرم منفی، نیاز به این نوع درمان را در بیشتر موارد از بین برده است.

عوارض جانبی

عوارض کلیوی اغلب متوسط و قابل برگشت است و در ۵-۲۵٪ بیمارانی که برای مدت بیشتر از ۳-۵ روز جنتامایسین دریافت می‌کنند رخ می‌دهد. در این هنگام باید رژیم تجویزی را تنظیم کرد و در نیاز به استفاده از این دارو تجدیدنظر نمود، به‌ویژه اگر جایگزین دیگری با میزان عوارض کمتر وجود داشته باشد. اندازه‌گیری سطوح خونی جنتامایسین ضروری است. عوارض شنوایی که اغلب هم غیرقابل برگشت است، بیشتر خود را با نقص عملکرد ناحیهٔ دهلیزی نمایان می‌کند، ممکن است شنوایی نیز از دست برود. وقوع عوارض شنوایی تا حدی به وضعیت ژنتیکی و جهش‌های نقطه‌ای در DNA میتوکندری هم مرتبط دانسته شده است و در ۱-۵٪ بیمارانی که به مدت بیش از ۵ روز جنتامایسین مصرف کرده‌اند، اتفاق می‌افتد. واکنش‌های حساسیتی به جنتامایسین شایع نیست.

توبرامایسین[1]

طیف باکتریسیدی این آمینوگلیکوزید (شکل ۲-۴۵) مشابه جنتامایسین است. گرچه تعدادی مقاومت‌های متقاطع بین جنتامایسین و توبرامایسین دیده شده، امّا این که در کدام سویه اتفاق می‌افتد غیرقابل پیش‌بینی است و ارزیابی‌های آزمایشگاهی مجزا برای تعیین آن ضروری است.

ویژگی‌های فارماکوکینتیکی توبرامایسین[2] درست مشابه جنتامایسین است. دوز روزانهٔ آن ۵-۶mg/kg به فرم وریدی یا عضلانی است که در سه دوز برابر و هر ۸ ساعت تجویز می‌شود. پایش سطوح خونی آن در نارسایی کلیه یک راهنمای خوب برای دوزدهی مناسب محسوب می‌شود.

طیف آنتی‌باکتریال این دارو به جز چند مورد مشابه جنتامایسین است. جنتامایسین مختصری فعالیت بیشتری علیه سراتیا مارسنسی دارد، در حالی‌که توبرامایسین کمی بیشتر علیه سودوموناها آئروژینوزا فعال است. انتروکوکوس فکالیس به هر دو دارو حساس است، در حالی‌که انتروکوکوس فاسیوم به توبرامایسین مقاوم است. در هر صورت از لحاظ بالینی این دو دارو با هم قابل تعویض هستند.

مانند سایر آمینوگلیکوزیدها توبرامایسین هم دارای عوارض شنوایی و کلیوی است. سمیت کلیوی آن کمی کمتر از جنتامایسین است، امّا از لحاظ بالینی این تفاوت بی‌اهمیت است.

فرم محلول توبرامایسین ۳۰۰ میلی‌گرم در هر ۵ میلی‌لیتر به‌صورت استنشاقی برای درمان عفونت‌های ناحیهٔ تحتانی مسیر تنفسی ناشی از پسودوموناس آئروژینوزا ساخته شده است. میزان توصیه شده آن یک دوز ۳۰۰ میلی‌گرمی بدون توجه به سن یا وزن، دو بار در روز به مدت ۲۸ روز و به دنبال آن ۲۸ روز قطع دارو است. غلظت‌های سرمی ۱ ساعت پس از استنشاق، به‌طور میانگین ۱mcg/mL است و بنابراین عوارض کلیوی و شنوایی، به‌ندرت رخ می‌دهد. باید در تجویز این دارو به کسانی که از قبل

1- Tobramycin
2- Tobramycin

بیماری‌های کلیوی، زمینه‌ای داشته یا از اختلالات بخش دهلیزی گوش یا شنوایی رنج می‌برند، دقت نمود.

آمیکاسین[1]

از مشتقات نیمه سنتتیک کانامایسین است که از مولکول مادر خود عوارض کمتری دارد (شکل ۲-۴۵). نسبت بهٔ بسیاری آنزیم‌ها که جنتامایسین و توبرامایسین را غیرفعال می‌کنند مقاوم است و از این‌رو می‌تواند علیه برخی میکروارگانیسم‌های مقاوم به این دارو به کار رود. بسیاری از باکتری‌های روده‌ای گرم منفی، از جمله بسیاری از سویه‌های پروتئوس، پسودومونا، انتروباکتر و سراتیا در آزمایشگاه، با ۱-۲۰mcg/mL از آمیکاسین مهار می‌شوند. پس از تزریق ۵۰۰mg آمیکاسین هر ۱۲ ساعت (۱۵mg/kg/d) به صورت عضلانی غلظت‌های حداکثر سرمی به ۱۰-۳۰mcg/mL می‌رسد.

سویه‌های مقاوم چند دارویی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از جمله سویه‌های مقاوم به استرپتومایسین اغلب به آمیکاسین حساسند. سویه‌های مقاوم به کانامایسین ممکن است به آمیکاسین مقاومت متقاطع داشته باشند. دوزاژ آمیکاسین برای سل ۷/۵-۱۵mg/kg/d به صورت روزانه یک تزریق یا دو یا سه بار تزریق در هفته بوده و همیشه همراه با سایر داروهایی که باکتری جدا شده به آن حساس است، تجویز می‌شود.

مانند تمام آمینوگلیکوزیدها، آمیکاسین دارای عوارض کلیوی و شنوایی (به‌ویژه برای قسمت شنوایی عصب هشتم) است. غلظت‌های سرمی باید پایش شوند. غلظت‌های سرمی حداکثر مورد نظر برای رژیم‌های دوزدهی هر ۱۲ ساعت یک بار ۲۰-۴۰mcg/mL است و غلظت‌های حداقل نیز باید، بین ۴-۸mcg/mL حفظ شود.

نتیل‌مایسین[2]

بسیاری از ویژگی‌های آن با جنتامایسین و توبرامایسین مشترک است. به هر صورت اضافه‌شدن یک گروه اتیل به موقعیت ۱- آمینی حلقهٔ ۲- دِاکسی استرپتامین (حلقه ۱۱، شکل ۲-۴۵)، قویاً مولکول نتیل‌مایسین را از تخریب آنزیمی در موقعیت‌های ۳- آمینو (حلقهٔ II) و ۲- هیدروکسیل (حلقه III) محافظت می‌کند و از این‌رو نتیل‌مایسین علیه برخی باکتری‌های مقاوم به جنتامایسین و توبرامایسین فعال است.

دوزاژ (۵-۷mg/kg/d) و نحوهٔ تجویز آن مشابه جنتامایسین است. نتیل‌مایسین به طور کامل قابل جایگزینی با جنتامایسین یا توبرامایسین است، اما در حال حاضر در ایالات متحده در دسترس نیست.

نئومایسین[3] و کانامایسین[4]

این دو بسیار مشابهند. **پارومومایسین**[5] نیز عضوی از این گروه است که همگی ویژگی‌های مشابهی دارند.

فعالیت ضدمیکروبی و مقاومت

داروهای گروه نئومایسین علیه باکتری‌های گرم مثبت و منفی و برخی مایکوباکتری‌ها فعال هستند. پسودوموناس آئروژینوزا و استرپتوکوک‌ها بیشتر به این عوامل مقاومند. مکانیسم عمل ضدباکتریایی و مقاومت در این داروها مشابه سایر آمینوگلیکوزیدها است. استفادهٔ بیش از حد و گسترده از این داروها در آماده‌سازی روده برای جراحی‌های انتخابی[6] موجب تکثیر میکروارگانیسم‌های مقاوم و شیوع برخی از انتروکولیت‌ها در بعضی بیمارستان‌ها شده است. مقاومت متقاطع بین کانامایسین و نئومایسین به‌طور کامل وجود دارد.

فارماکوکینتیک

داروهای گروه نئومایسین جذب گوارشی ضعیفی دارند. پس از مصرف خوراکی، فلور روده با این داروها سرکوب می‌شود یا تغییر می‌کند. دارو در مدفوع دفع می‌شود. دفع هر مقدار از دارو که جذب شده بیشتر با فیلتراسیون گلومرولی و ترشح به ادرار صورت می‌گیرد.

کاربردهای بالینی

در حال حاضر کاربرد نئومایسین و کانامایسین محدود به مصرف خوراکی و موضعی است. نئومایسین برای تزریق بسیار پرعارضه است. با ظهور آمینوگلیکوزیدهایی با عوارض کمتر و قدرت بیشتر، تزریق کانامایسین نیز به طور گسترده منع شده است. به تازگی نشان داده شده است که وقتی پارومومایسین به صورت تزریقی داده می‌شود، در مقابل لیشمانیاز احشایی مؤثر بوده (فصل ۵۲ را ببینید) و این عفونت جدی ممکن است ارائه‌کننده یک مورد استفاده مهم جدید برای این دارو باشد. پارومومایسین در درمان

1- Amikacin
2- Netilmicin
3- Neomycin
4- Kanamycin
5- Paromomycin
6- Elective surgery

عفونت آنتاموبا هیستولیتیکا مؤثر بوده و گاهی در عفونت‌های روده‌ای ناشی از سایر انگل‌ها مؤثر است.

A. تجویز موضعی

محلول‌های محتوی ۱-۵mg/mL، برای درمان سطوح عفونی یا تزریق به داخل مفاصل یا حفرهٔ صفاق، فضاهای بافتی یا آبسه‌ها در زمان عفونت به کار می‌روند. مقدار کلی دارو که با این روش تجویز می‌شود، باید به ۱۵mg/kg/d محدود شود، زیرا در دوزهای بالاتر ممکن است، عوارض سیستمیک ایجاد شود. با این حال مفیدبودن استفادهٔ موضعی دارو در عفونت‌های فعال در کنار درمان سیستمیک مناسب مورد سؤال است. پمادها اغلب به صورت ترکیبی از نئومایسین ـ پلی‌میکسین ـ باسیتراسین فرموله می‌شوند و برای جراحات عفونی پوست یا در مجاری بینی[1] برای سرکوب استافیلوکوک‌ها، به کار روند، امّا بیشتر مفید نیستند.

B. تجویز خوراکی

در آماده‌سازی برای جراحی انتخابی روده، ۱g نئومایسین به صورت خوراکی هر ۶-۸ ساعت یک بار به مدت ۱-۲ روز اغلب در ترکیب با ۱g اریترومایسین پایه[2] داده می‌شود. این کار فلور میکروبی هوازی را کم کرده، اما اثر کمی روی بی‌هوازی‌ها دارد. در اغمای کبدی[3]، فلور کلی‌فرمی را می‌توان با تجویز ۱g دارو هر ۶-۸ ساعت سرکوب کرد و به همراه کم‌کردن پروتئین مصرفی، تولید آمونیاکی[4] را کاهش داد. استفاده از نئومایسین برای آنسفالوپاتی کبدی به طور کامل با تجویز لاکتولوز[5] و سایر داروها که که عوارض کمتری دارد جایگزین شده است. تجویز پارومومایسین در درمان عفونت‌های پروتوزوآیی در فصل ۵۲ بحث شده است.

عوارض جانبی

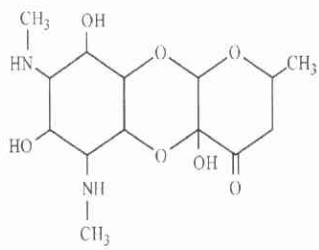
تمام اعضای خانواده نئومایسین به شدت دارای عوارض کلیوی و عوارض شنوایی هستند. عملکرد شنوایی بیشتر از عملکرد سیستم دهلیزی، تحت تأثیر قرار می‌گیرد. ناشنوایی، به‌ویژه در بزرگسالانی که دارای نقص عملکرد کلیه هستند و مدت‌های طولانی سطوح دارویی بالایی در خون خود داشته‌اند، محتمل‌تر است.

جذب ناگهانی کانامایسین تزریق شده پس از عمل جراحی (۳-۵ گرم) از حفرهٔ صفاق ممکن است سبب بلوک‌های عصبی ـ عضلانی شبه کوراری و توقف تنفس شود. گلوکونات کلسیم و نئوستیگمین را می‌توان به عنوان پادزهر[6] تجویز کرد.

هرچند حساسیت بیش از حد شایع نیست، مصرف طولانی مدت پمادهای محتوی نئومایسین روی پوست و چشم‌ها باعث واکنش‌های آلرژیک شدید شده است.

■ اسپکتینومایسین

آنتی‌بیوتیک آمینوسیکلیتولی[7] است که از لحاظ ساختمانی مشابه آمینوگلیکوزیدهاست. فاقد قندهای آمینی و پیوندهای گلیکوزیدی است.



Spectinomycin

در محیط آزمایشگاه، علیه بسیاری از ارگانیسم‌های گرم مثبت و منفی فعال است، امّا اغلب به تنهایی به عنوان یک درمان جایگزین در بیماران سوزاکی مقاوم به دارو یا بیماران سوزاکی حساس به پنی‌سیلین به‌کار می‌رود. بیشتر میکروارگانیسم‌های گنوکوک[8] جدا شده، توسط ۶mcg/ml از اسپکتینومایسین[9] مهار می‌شوند. سویه‌های گنوکوکی ممکن است به اسپکتینومایسین مقاوم باشند. امّا بین آن و سایر داروهایی که برای درمان این بیماری استفاده می‌شود، مقاومت متقاطعی وجود ندارد. اسپکتینومایسین، به سرعت پس از تزریق عضلانی جذب می‌شود و تک دوز ۴۰mg/kg تا حداکثر ۲g از آن تجویز می‌شود. درد در محل تزریق و گاهگاهی تب یا تهوع وجود دارد. عوارض کلیوی و آنمی به‌ندرت مشاهده شده است. اسکتینومایسین در ایالات متحده در دسترس نیست اما در کشورهای دیگر موجود است.

1- Nares
2- Base
3- Hepatic coma
4- Ammonia intoxication
5- Lactulose
6- Antidote
7- Aminocyclitol
8- Gonocci
9- Spectonomycin

پاسخ مطالعه مورد

این بیمار عملکرد کلیوی طبیعی داشته و لذا برای مصرف به‌صورت دوز یک بار در روز و در مقادیر ۳۵۰-۴۹۰mg (۵-۷mg/kg) تجویز شود. سطح سرمی اندازه‌گیری شده بین ۶mcg/mL تا ۱/۵ و هر ۸ ساعت پس از انفوزیون با سطح مطلوب حداقل همبستگی دارد. به‌طور جایگزین همان دوز روزانه تام بایستی تقسیم شده و هر ۸ ساعت به‌عنوان راهبرد درمانی رایج مورد مصرف قرار گیرد. با دوزهای معمول، بایستی غلظت پلاسمایی حداکثر و حداقل پایش شده و حداکثر غلظت پلاسمایی ۱۰-۵ mcg/mL و حداقل غلظت پلاسمایی کمتر از ۲ mcg/mL باشد.

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
Amikacin	Generic, Amikin
Gentamicin	Generic, Garamycin
Kanamycin	Generic, Kantrex
Neomycin	Generic, Mycifradin
Paromomycin	Generic, Humatin
Streptomycin	Generic
Tobramycin	Generic, Nebcin

خلاصه: آمینوگلیکوزیدها

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت و تداخلات
آمینوگلیکوزیدها و استرپتومایسین				
• جنتامایسین	مهار سنتز پروتئین با اتصال به زیرواحد ریبوزومی ۳۰S	فعالیت باکتریسیدال علیه باکتری‌های مستعد • اثرات سینرژیک طی تجویز همزمان با بتالاکتام‌ها یا ونکومایسین علیه باکتری‌های گرم مثبت • اثرات کشنده اثرات واضح آنتی‌بیوتیکی، وابسته به غلظت است	سپسیس ناشی از باکتری‌های گرم منفی • اثرات سینرژیک در درمان اندوکاردیت ناشی از استرپتوکوک، استافیلوکوک و انتروکوک	IV • کلیرانس کلیوی (نیمه عمر ۲/۵h) • دوز معمول ۱/۳-۱/۷mg/kg هر ۸ ساعت که باعث ایجاد سطح ایده‌آل ۵-۸mcg/mL می‌شود • سطح حداقل دارو کمتر از ۲mcg/mL • دوز ۱ بار روزانه ۵-۷mg/kg مؤثر است و نسبت به دوز معمول عوارض کمتری دارد • سمیت: سمیت کلیوی (قابل برگشت)، سمیت گوشی (غیرقابل برگشت)، مهار عصبی ـ عضلانی

- توبرامایسین: داخل وریدی، نسبت به جنتامایسین علیه سودوموناس، مؤثرتر است. عوارض کلیوی کمتری نیز دارد.
- آمیکاسین: داخل وریدی؛ مقاوم نسبت به بسیاری از آنزیم‌ها که جنتامایسین و توبرامایسین را غیرفعال می‌کنند؛ دوز درمانی و سطح خونی آن نسبت به جنتامایسین و توبرامایسین بالاتر است.
- استرپتومایسین: داخل عضلانی، به علت مقاومت گسترده، مصرف آن به مواردی چون توبرکلوزیس و اندوکاردیت انتروکوکی محدود شده است.
- نئومایسین: خوراکی و موضعی، فراهمی‌زیستی پایین؛ قبل از جراحی‌های شکمی باعث کاهش فلور هوازی شده و برای درمان انسفالوپاتی کبدی کاربرد دارد.
- اسپکتینومایسین: داخل عضلانی؛ تنها در درمان عفونت‌های گنوکوکی مقاوم به آنتی‌بیوتیک و عفونت‌های گنوکوکی بیمارانی که دچار آلرژی به پنی‌سیلین می‌باشند، به کار می‌رود. در آمریکا در دسترس نیست.

فصل

۴۶ سولفونامیدها، تری‌متوپریم و کینولون‌ها

مطالعه مورد

زنی ۵۹ ساله با سابقه چهار روزه‌ای از تکرر و درد ادرار، به یک کلینیک مراقبت‌های فوری معرفی می‌گردد. او تب، لرز و درد پهلوها را برای ۲ روز داشته است. پزشک وی به او توصیه می‌کند فوری برای بررسی به درمانگاه مراجعه نماید. در کلینیک او تب‌دار است (۳۸/۵°C [۱۰۱/۳°F]) ولی با وجود آن توضیح می‌دهد که هیچ احساسی از تهوع یا استفراغ را تجربه نکرده است. ادرار او که با نوار تست آزمایش شده از نظر لکوسیت استراز مثبت است. آزمایش کامل و کشت ادرار هم درخواست شده است. سابقه پزشکی وی با سه بار عفونت دستگاه ادراری ظرف سال گذشته، قابل توجه می‌باشد. این اپیزودها همه بدون عارضه بوده و با تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول درمان شده و فوری برطرف شده‌اند. تصمیم گرفته می‌شود که بیمار برای عفونت ادراری عارضه‌دار تحت درمان آنتی‌بیوتیک خوراکی قرار گیرد و درست پیگیری شود. با فرض سابقهٔ وی، انتخاب آنتی‌بیوتیک تجربی منطقی چه می‌تواند باشد؟ براساس انتخاب آنتی‌بیوتیک، آیا تداخل دارویی بالقوه‌ای وجود دارد که باید به بیمار در مورد آن مشاوره داد؟

■ داروهای آنتی‌فولات

سولفونامیدها[1]

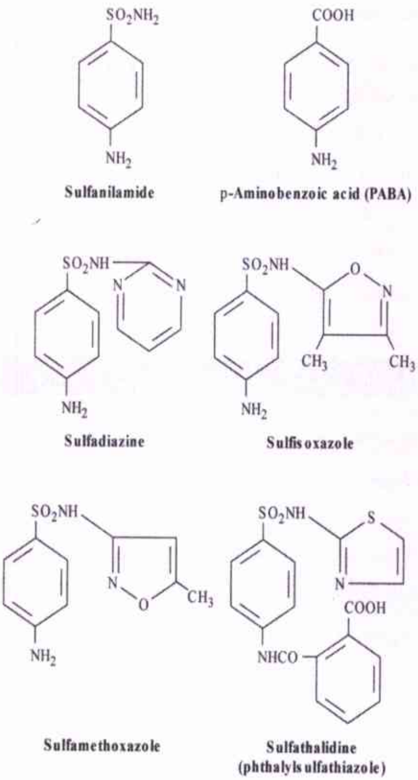
شیمی

فرمول پایهٔ سولفونامیدها و شباهت ساختاری آنها به پاراآمینوبنزوئیک اسید[2] (PABA) در شکل ۱-۴۶ نشان داده شده است. سولفونامیدها ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی، فارماکولوژیکی و آنتی‌باکتریایی متنوعی دارند که با اتصال استخلافاتی به گروه آمیدو ($-SO_2-NH-R$) یا آمینو ($-NH_2$) از هستهٔ سولفونامیدی تولید می‌شوند. در pH قلیایی نسبت به pH اسیدی حلالیتشان کمی بیشتر است. بیشتر آنها به فرم نمک‌های سدیم که مناسب تجویز وریدی هستند، قابل تهیه هستند.

مکانیسم اثر و فعالیت ضد میکروبی

برخلاف پستانداران، ارگانیسم‌های حساس به سولفونامید قادر به استفاده از فولات اگزوژن (خارجی) نیستند و باید آن را از PABA سنتز کنند. این چرخه (شکل ۲-۴۶) برای تولید پورین‌ها و سنتز اسید نوکلئیک ضروری است. سولفونامیدها آنالوگ‌های ساختاری PABA هستند و آنزیم دی - هیدروپتروات[3] و تولید فولات را مهار می‌کنند. سولفونامیدها، هر دو باکتری‌های گرم مثبت و منفی، نوکاردیا[4]، کلامیدیاتراکوماتیس[5] و برخی پروتوزوئرها را مهار می‌کنند. برخی باکتری‌های روده‌ای از قبیل اشریشیاکلی، کلبسیلاپنومونیه، سالمونلا، شیگلا و انتروباکتر با این دارو مهار نمی‌شوند. جالب است که ریکتزیاها نه تنها با سولفونامیدها مهار نمی‌شوند، بلکه در واقع رشدشان نیز با این دارو تحریک می‌شود. سولفونامیدها، فعالیت ضعیفی علیه بی‌هوازی‌ها دارند. پسودوموناس به‌طور ذاتی در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های سولفانامیدی مقاوم است.

1- Sulfonamides
2- P-aminobenzoic acid
3- Dihydropteroate synthase
4- Nocardia
5- Chlamydia trachomatis

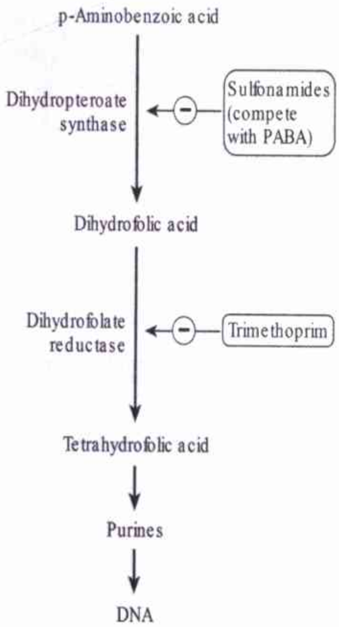


شکل ۱-۴۶. ساختمان برخی سولفونامیدها و پاراآمینوبنزوئیک اسید.

ترکیب سولفونامید با یک مهارکننده دی‌هیدروفولات ردوکتاز (تری‌متوپریم یا پریمتامین) به دلیل مهار پی در پی سنتز فولات یک اثر سینرژیک دارویی ایجاد می‌کند (شکل ۲-۴۶).

مقاومت

سلول‌های پستانداران (و برخی باکتری‌ها) فاقد آنزیم‌های لازم برای سنتز فولات از PABA بوده و به منبع خارجی برای تأمین فولات وابسته هستند، از این‌رو به سولفونامیدها حساس نیستند. مقاومت به سولفونامید می‌تواند در اثر جهش‌هایی که (۱) سبب تولید بیش از حد PABA می‌شود؛ (۲) به علت تولید یک آنزیم سنتزکنندهٔ فولیک اسید که تمایل کمی به سولفونامیدها دارد یا (۳) نقص در نفوذ سولفونامیدها، ایجاد شود. دی‌هیدروفولات سنتاز با میل کم برای سولفونامید، اغلب با یک پلاسمید قابل انتقال، تکثیر و پخش با سرعت و تعداد زیاد کد می‌شود.



شکل ۲-۴۶. فعالیت محل اثر سولفونامیدها و تری‌متوپریم.

موتانت‌های حاوی دی‌هیدروپتروات سنتاز مقاوم به سولفونامید نیز می‌تواند تحت فشار انتخاب طبیعی، گزینش شود.

فارماکوکینتیک

این داروها را می‌توان به سه گروه عمده تقسیم کرد: (۱) خوراکی، قابل جذب؛ (۲) خوراکی غیر قابل جذب و (۳) موضعی. سولفونامیدهای خوراکی قابل جذب را می‌توان براساس نیمه عمرشان (جدول ۱-۴۶) به کوتاه مدت، میان مدت و طولانی مدت تقسیم کرد. این داروها از معده و روده کوچک جذب و به‌طور گسترده در بافت‌ها و مایعات بدن (شامل سیستم عصبی مرکزی و مایع مغزی نخاعی)، جفت و جنین پخش می‌شوند. مقدار متصل به پروتئین آن از ۲۰ تا بیش از ۹۰ درصد متغیر است. غلظت‌های درمانی آن در خون در محدوده ۴۰-۱۰۰mcg/mL است. سطوح خونی دارو، بیشتر ۶-۲ ساعت پس از مصرف خوراکی به حداکثر (پیک) خود می‌رسد.

قسمتی از داروی جذب شده در کبد استیله یا گلوکورونیده می‌شود. سولفونامیدها و متابولیت‌های غیرفعال آن بیشتر از راه فیلتراسیون گلومرولی به داخل ادرار ترشح می‌شوند، در نارسایی شدید کلیه دوزاژ این دارو باید کم شود.

جدول ۱-۴۶ خصوصیات فارماکوکینتیک برخی سولفونامیدها و پریمیدین‌ها

دارو	نیمه عمر	جذب خوراکی
سولفونامیدها		
سولفاسیتین	کوتاه	فوری (حداکثر سطح طی ۴-۱ ساعت ایجاد می‌شود)
سولفیسوکسازول	کوتاه (۶ ساعت)	فوری
سولفامیتزول	کوتاه (۹ ساعت)	فوری
سولفادیازین	متوسط (۱۷-۱۰ ساعت)	آهسته (حداکثر سطح طی در ۸-۴ ساعت
سولفامتوکسازول	متوسط (۱۲-۱۰ ساعت)	آهسته
سولفاپیریدین	متوسط (۱۷ ساعت)	آهسته
سولفادوکسین	طولانی (۹-۷ روز)	متوسط
پیریمیدین‌ها		
تری‌متوپریم	متوسط (۱۱ ساعت)	فوری
پریمتامین	طولانی (۶-۴ روز)	فوری

کاربردهای بالینی

سولفونامیدها به صورت تک دارو خیلی کم استفاده می‌شوند. بسیاری از سویه‌های گونه‌هایی که در گذشته به این دارو حساس بودند شامل مننگوکوک‌ها، پنوموکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها، استافیلوکوک‌ها و گنوکوک‌ها امروزه به آن مقاوم شده‌اند. ترکیب ثابت تریمتوپریم ـ سولفامتوکسازول داروی انتخابی برای درمان عفونت‌های پنومونی ناشی ازپنوموسیستیس ژیرووسی[1] (در گذشته پنوموسیتیس کارینی[2] نامیده می‌شد)، پنومونی توکسوپلاسموز، نوکاردیوز و گاهگاهی سایر عفونت‌های باکتریایی محسوب می‌شود.

A. داروهای خوراکی قابل جذب

سولفیسوکسازول[3] و سولفومتوکسازول[4] از داروهای کوتاه تا متوسط الاثر هستند که به طور ویژه در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری از آنها استفاده می‌شود. دوزاژ معمول این عوامل برای بزرگسالان 1g سولفیسوکسازول ۴ مرتبه در روز یا 1g سولفامتوکسازول، دو یا سه بار در روز است.

سولفادیازین[5] در ترکیب با پریمتامین نخستین خط درمانی برای توکسوپلاسموز حاد محسوب می‌شود. ترکیب سولفادیازین با پریمتامین یک مهارکنندهٔ قوی دی‌هیدروفولات ردوکتاز است که با اثر سینرژیک سبب مهار مراحل متوالی مسیر سنتز فولات (شکل ۲-۴۶) می‌شود. دوزاژ تجویزی سولفادیازین 1g، چهار مرتبه در روز با یک دوز ۷۵ میلی‌گرمی بارگیری یکجا از پریمتامین و در ادامه آن یک دوز ۲۵ میلی‌گرمی روزی یک بار از همین دارو است. فولینیک اسید[6] نیز 10mg خوراکی برای به حداقل رساندن سرکوب مغز استخوان، باید هر روز به بیمار داده شود.

سولفادوکسین تنها سولفونامید طولانی اثری است که تنها در یک فرمولاسیون ترکیبی با پریمتامین[7] (فانسیدار[8]) استفاده می‌شود این ترکیب در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیست اما ممکن است در سایر قسمت‌های دنیا به عنوان درمان خط دوم مالاریا مورد استفاده قرار گیرد. (فصل ۵۲ را ببینید).

B. داروهای خوراکی غیرقابل جذب

سولفاسالازین[9] (سالیسیلازوسولفاپیریدین[10]) به طور گسترده در کولیت‌های همراه با زخم، انتریت (ورم روده) و سایر بیماری‌های التهابی روده (فصل ۶۲ را ببینید) استفاده می‌شود.

C. داروهای موضعی

پماد یا محلول چشمی سدیم سولفاستامید برای درمان التهاب ملتحمه[11] و نیز به عنوان درمان کمکی جهت تراخم[12] مفید است. سولفونامید دیگر، مافنید استات[13] است که به صورت موضعی استفاده می‌شود، امّا می‌تواند از مناطق دچار سوختگی جذب شود. دارو و متابولیت ـ اولیه آن، با مهار کربنیک انهیدراز می‌تواند سبب اسیدوز متابولیک شود که به عنوان یک اثر جانبی استفاده از آن را محدود می‌کند. سولفادیازین نقره سولفونامیدی موضعی با عوارض کمی کمتر است و به علت جلوگیری از عفونت زخم‌های سوختگی، نسبت به مافنید ارجح است.

عوارض جانبی

تمام سولفونامیدها، شامل سولفاهای ضدمیکروبی، دیورتیک‌ها و داروهای سولفونیل اوره پایین آورنده قند خون به طور نسبی با همدیگر واکنش آلرژی‌زایی متقاطع دارند، اما به هر حال شواهد زیادی برای این واکنش‌ها در این موارد در دسترس نیست.

1- Pneumocystis jiroveci
2- Pnemocystis
3- Sulfisoxazol
4- Sulfametoxazol
5- Sulfadiazin
6- Folinic acid
7- Pyrimethamine
8- Fansidar
9- Sulfasalazin
10- Salicylazosulfapyridine
11- Conjunctivitis
12- Trachoma
13- Mafenide acetatic

شایع‌ترین اثرات جانبی شامل تب، بثورات جلدی، درماتیت اکسفولیاتیو[1] حساسیت به نور، کهیر، اسهال، استفراغ و مشکلات مربوط به دستگاه ادراری (قسمت زیر را مطالعه کنید) می‌باشد. سندروم استیونس ـ جانسون[2] نیز به نسبت ناشایع است (در کمتر از ۱٪ موارد درمانی) این عارضه یک نوع تخریب شدید و بالقوه کشنده پوست و غشای موکوسی است که با مصرف سولفونامیدها ممکن است رخ دهد. از سایر اثرات ناخواسته می‌توان به التهاب دهـان (استوماتیت)، ورم ملتحمه، آرتریت، اختلالات هماتوپوئتیک، هپاتیت و به ندرت پلی‌آرتریت ندوزا[3] و سایکوز[4] اشاره نمود.

A. اختلالات دستگاه ادراری

سولفونامیدها ممکن است، به‌ویژه در pH طبیعی یا اسیدی، در ادرار رسوب کرده و کریستالوری، هماچوری یا حتی انسداد ادراری ایجاد کنند. البته این مشکلات نادر بوده و ممکن است با مصرف سولفونامیدهای محلول‌تر (مانند سولفیسوکسازول) ایجاد شوند. سولفادیازین در دوزهای زیاد، به ویژه اگر دریافت مایعات کم باشد، می‌تواند سبب کریستالوری شود. این مشکل با مصرف سدیم بی‌کربنات برای قلیایی کردن ادرار و مایعات و نگهداشتن سطح کافی هیدراسیون برطرف می‌شود. سولفونامیدها، همچنین برای درمان انواع مختلف نفروز و نفریت‌های آلرژیک توصیه شده‌اند.

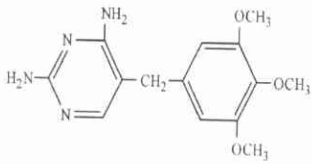
B. اختلالات هماتوپوئتیک[5]

سولفونامیدها می‌توانند سبب ایجاد آنمی همولیتیک یا آپلاستیک، گرانولوسیتوپنی، ترومبوسیتوپنی یا واکنش‌های شبه لوسمی[6] شوند. ممکن است واکنش‌های همولیتیک در بیماران دارای کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز را بدتر کنند. این داروها در نزدیک و اواخر دورهٔ بارداری خطر ایجاد کرنیکتروس[7] را در نوزادان زیاد می‌کنند.

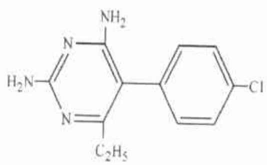
تری‌متوپریم[8] و ترکیبات تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول

مکانیسم اثر

تری‌متوپریم، یک تریمتوکسی‌بنزیل پیریمیدین است که به طور انتخابی دی‌هیدروفولیک اسید ردوکتاز باکتری که سبب تبدیل دی‌هیدروفولیک اسید به تتراهیدروفولیک اسید می‌شود و برای سنتز پورین‌ها و سرانجام DNA ضروری است را مهار می‌کند (شکل ۲-۴۶). جهت مهار دی‌هیدروفولیک اسید پستانداران بسیار ضعیف‌تر است. پری‌متامین، بنزیل پیری‌میدین دیگری است که به‌طور انتخابی دی‌هیدروفولیک اسید ردوکتاز پروتوزوآها را (در مقایسه با پستانداران) مهار می‌کند. همان طور که در بالا ذکر شد، تری‌متوپریم با پری‌متامین در ترکیب با یک سولفونامید، مراحل پی‌در‌پی سنتز فولات را مهار کرده و بنابراین اثر سینرژیک قوی برای اثر هر دو دارو ایجاد می‌شود. این ترکیب در مقایسه با یک سولفونامید به تنهایی که اثرات باکتریواستاتیکی دارد، دارای خاصیت باکتریسیدی است.



Trimethoprim



Pyrimethamine

مقاومت

مقاومت به تری‌متوپریم می‌تواند در اثر کاهش نفوذپذیری سلول، تولید بیش از حد دی‌هیدروفولات ـ ردوکتاز یا تولید یک ردوکتاز تغییر یافته با میل اتصالی کمتر به دارو ایجاد شود. مقاومت در اثر تولید دی‌هیدروفولات ردوکتازهای مقاوم به تری‌متوپریم کد شونده با پلاسمید است، ایجاد می‌شود. این آنزیم‌های مقاوم، ممکن است در داخل ترانسپوزون‌های پلاسمیدهای اتصالی[9] که طیف میزبانی وسیعی دارند و مسئول گسترش و تکثیر سریع مقاومت به تریمتوپریم در میان گونه‌های زیادی از باکتری‌ها هستند، تولید شوند.

فارماکوکینتیک

تری‌متوپریم، اغلب به صورت خوراکی و تنها یا در ترکیب با

1- Exfoliative dermatitis
2- Stevens-Johnson syndrome
3- Polyarteritis nodosa
4- Psychosis
5- Hematopoietic disturbances
6- Leukemoid reactions
7- Kernicterus
8- Trimethoprim
9- Conjugative plasmids

سولفامتوکسازول که نیمه عمر مشابهی با آن دارد، تجویز می‌شود. تری‌متوپریم ـ سولفامتاکسازول همچنین به فرم خوراکی هم قابل تجویز است. تری‌متوپریم، از معده به خوبی جذب و به طور گسترده در مایعات و بافت‌های بدن از جمله مایع مغزی نخاعی پخش می‌شود. تری‌متوپریم از طریق روده به خوبی جذب و به‌طور گسترده‌ای در مایعات و بافت‌های بدن نظیر مایع مغزی و نخاعی منتشر می‌شود.

بنابراین زمانی که تری‌متوپریم و سولفامتوکسازول به نسبت ۱ به ۵، تجویز می‌شود، غلظت‌های حداکثر پلاسمایی آنها به نسبت ۱ به ۲۰ می‌رسد که در آزمایشگاه، این غلظت‌ها برای اثر هر دو دارو بهینه محسوب می‌شوند. در حدود ۵۰-۳۰٪ سولفونامید و ۶۰-۵۰٪ تری‌متوپریم یا متابولیت‌های آن، در طول ۲۴ ساعت در ادرار ترشح می‌شوند. در بیمارانی که کلیرانس کراتینین آنها ۳۰ml/min-۱۵ است، دوز باید به حدود نصف تقلیل پیدا کند.

تری‌متوپریم (یک باز ضعیف) در مایع پروستات و واژن که نسبت به پلاسما، اسیدی‌تر هستند تجمع می‌یابد و از این‌رو نسبت به بسیاری داروهای دیگر در مایعات واژن و پروستات فعالیت ضدمیکروبی بیشتری دارد.

کاربردهای بالینی

A. تری‌متوپریم خوراکی

تری‌متوپریم، می‌تواند به تنهایی (۱۰۰mg دو بار در روز)، برای درمان عفونت‌های حاد دستگاه ادراری تجویز شود. بسیاری از ارگانیسم‌های اکتسابی از جامعه به مقادیر بالای این دارو در ادرار (۶۰۰mcg/mL-۲۰۰) حساس هستند.

B. تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول خوراکی (TMP-SMZ)

ترکیب تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول برای درمان طیف وسیعی از عفونت‌ها شامل پنومونی ناشی از پنوموسیستیس ژیرووسی، شیگلوز، عفونت‌های سیستمیک سالمونلایی، عفونت‌های دستگاه ادراری، پروستاتیت و برخی عفونت‌های غیرسلی مایکوباکتریایی مفید است. این ترکیب علیه بیشتر سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس، پاتوژن‌های حساس و مقاوم به متی‌سیلین و نیز پاتوژن‌های مسیر تنفسی از قبیل پنوموکوک‌ها، گونه‌های هموفیلوس، موراکسلا کاتارالیس و کلبسیلا پنومونیه (اما نه مایکوپلاسما پنومونیه) فعال است. به هر حال افزایش شیوع سویه‌های اشریشیا کولی و پنوموکوک‌های مقاوم به تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول (تا حداکثر ۳۰٪ یا بیشتر) باید قبل از استفاده از این ترکیب برای درمان تجربی عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی یا پنومونی، مورد توجه قرار بگیرند.

یک قرص با دو برابر قدرت (هر قرص محتوی ۱۶۰mg تری‌متوپریم به اضافه ۸۰۰mg سولفامتوکسازول) هر ۱۲ ساعت برای درمان پروستاتیت و عفونت‌های دستگاه ادراری مفید است. نصف قرص‌های معمولی (یک برابر قدرت) سه بار در هفته برای چندین ماه می‌تواند در پروفیلاکسی ناشی از عفونت‌های راجعهٔ دستگاه ادراری برخی زنان استفاده شود. یک قرص با قدرت دو برابر هر ۱۲ ساعت برای درمان عفونت‌های ناشی از سویه‌های حساس شیگلا و سالمونلا مفید خواهد بود. دوزاژ دارو برای بچه‌هایی که به علت شیگلوز، عفونت ادراری یا اوتیت میانی تحت درمان هستند، ۸mg/kg تری‌متوپریم و ۴۰mg/kg سولفامتوکسازول هر ۱۲ ساعت یک بار است.

عفونت‌های ناشی از پنوموسیستیس ژیرووسی و برخی پاتوژن‌های دیگر را می‌توان با دوزهای بالای ترکیبی به‌صورت خوراکی (تجویز دوز برمبنای جزء تری‌متوپریم به میزان ۲۰mg/kg-۱۵) یا در بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی با تجویز روزانه یک قرص با قدرت دو برابر یا سه مرتبه در هفته، درمان نمود.

C. تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول وریدی

محلولی محتوی ۸۰mg تری‌متوپریم به همراه ۴۰۰mg سولامتوکسازول در هر ۵mL است که هر ۵mL این محلول باید در ۱۲۵mL از دکستروز ۵٪ در آب رقیق شود و توسط انفوزیون وریدی طی ۹۰-۶۰ دقیقه تزریق شود. این ترکیب داروی انتخابی برای پنومونی پنوموسیستیس متوسط رو به شدید تا شدید تجویز می‌شود و می‌تواند برای درمان سپسیس باکتریایی مربوط به باکتری‌های گرم منفی از جمله مواردی که توسط برخی گونه‌های مقاوم به چندین دارو از قبیل انتروباکتر و سراتیا؛ شیگلوز، تب تیفوئید یا عفونت ادراری ایجاد شده بر اثر ارگانیسم حساس در زمانی که بیمار قادر به خوردن دارو از راه دهان نباشد، به کار برده شود. دوزاژ آن ۲۰mg/kg/d-۱۰ است.

D. ترکیب خوراکی پری‌متامین با سولفونامید

ترکیب پری‌متامین و سولفادیازین برای درمان لیشمانیوز و توکسوپلاسموز به کار برده می‌شود. در مالاریای فالسیپاروم از ترکیب پری‌متامین با سولفادوکسین (فانسیدار)، استفاده می‌شود (فصل ۵۲ را ببینید).

عوارض جانبی

تری‌متوپریم اثرات جانبی قابل پیش‌بینی یک داروی ضد فولات را داراست و در اصل آنمی مگالوبلاستیک، لوکوپنی و گرانولوسیتوپنی را ایجاد می‌کند. ترکیب تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول ممکن است تمام واکنش‌های نامطلوب وابسته به سولفانامیدها را ایجاد نماید. تهوع و استفراغ، تب ناشی از دارو، واسکولیت، آسیب کلیوی و اختلالات سیستم عصبی مرکزی نیز گاهی اتفاق می‌افتد. بیماران مبتلا به ایدز و پنومونی پنوموسیستیس تعداد زیادی از عوارض نامطلوب را به ترکیب تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، به ویژه تب، بثورات، لکوپنی، اسهال، افزایش آمینوترانسفرازهای کبدی، هیپرکالمی و هیپوناترمی را نشان می‌دهند.

■ مهارکننده‌های DNA ژیراز

فلوروکینولون‌ها

کینولون‌های با اهمیت همگی آنالوگ‌های سنتتیک فلوردار شدهٔ نالیدیکسیک اسید هستند (شکل ۳-۴۶). اینها علیه انواع مختلفی از باکتری‌های گرم مثبت و منفی فعالند.

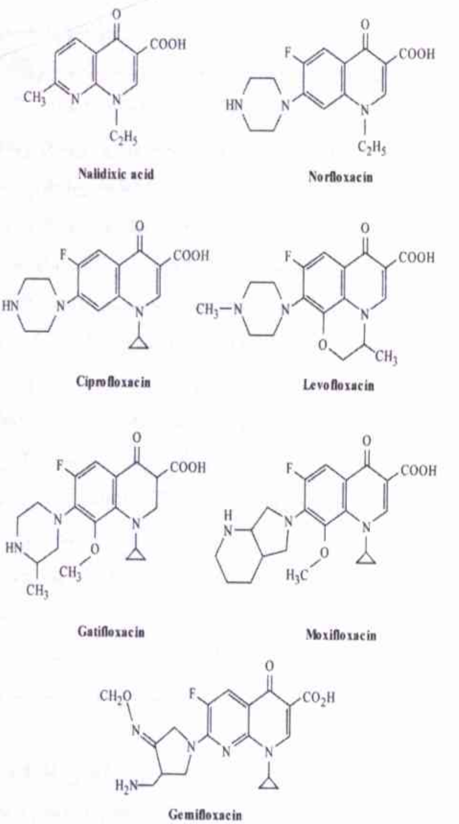
مکانیسم اثر

کینولون‌ها[1]، سنتز DNA باکتری را با مهارکردن توپوایزومراز II (DNA ژیراز) و توپوایزومراز IV باکتری مهار می‌کنند. مهار DNA ژیراز سبب جلوگیری از بازشدن پیچش فنری مثبت DNA که به‌طور معمول برای رونویسی و همانندسازی مورد نیاز است، می‌شود. مهار توپوایزومراز IV از جداشدن DNA کروموزومی همانندسازی شده و تفکیک آن به داخل سلول‌های دختر در طول همانندسازی جلوگیری می‌کند.

فعالیت ضد باکتریایی

کینولون‌های اولیه مانند نالیدیکسیک اسید[2] خاصیت ضدباکتریایی سیستمیک نداشتند و تنها برای درمان عفونت‌های تحتانی سیستم ادراری مفید بودند. مشتقات فلوردار شده (سیپروفلوکساسین[3]، لووفلوکساسین[4] و ...) (شکل ۳-۴۶ و جدول ۲-۴۶) به طور گسترده‌ای در مقایسه با نالیدیکسیک اسید، خاصیت ضدباکتریایی را بهبود بخشیده و در خون و بافت‌ها به سطح باکتریسیدی می‌رسند.

فلوروکینولون‌ها در اصل به علت فعالیت عالی خود علیه



شکل ۳-۴۶. ساختمان نالیدیکسیک اسید و برخی از فلورکینولون‌ها.

باکتری‌های هوازی گرم منفی تولید شدند. اینها فعالیت محدودی علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت دارند. چندین داروی جدیدتر از این گروه تولید شده است که فعالیت بهتری علیه کوکسی‌های گرم مثبت دارند. این فعالیت نسبی بهتر علیه گونه‌های گرم منفی به جای گرم مثبت‌ها برای دسته‌بندی این داروها مفید است. نورفلوکساسین[5] کم‌اثرترین فلورکینولون علیه هر دو میکروارگانیسم‌های گرم منفی و مثبت با حداقل غلظت‌های مهاری (MIC) ۴ تا ۸ برابر سیپروفلوکساسین است. سیپروفلوکساسین[6] انوکساسین[7]، لومفلوکساسین[8]،

- Fluoroquinolones
1- Quinolones
2- Nalidixic acid
3- Ciprofloxacin
4- Levofloxacin
5- Norfloxacin
6- Ciprofloxacin
7- Enoxacin
8- Lomefloxacin

جدول ۲-۴۶ خصوصیات فارماکوکینتیکی فلوروکینولون‌ها

دارو	نیمه‌عمر (ساعت)	فراهمی زیستی خوراکی (درصد)	غلظت‌های حداکثر سرمی (µg/mL)	دوزاژ خوراکی (mg)	راه اصلی دفع
سیپروفلوکساسین	۵-۳	۷۰	۲/۴	۵۰۰	کلیوی
گاتی‌فلوکساسین	۸	۹۸	۳/۴	۴۰۰	کلیوی
جمی‌فلوکساسین	۸	۷۰	۱/۶	۳۲۰	کلیوی و غیرکلیوی
لووفلوکساسین	۷-۵	۹۵	۵/۷	۵۰۰	کلیوی
لومفلوکساسین	۸	۹۵	۲/۸	۴۰۰	کلیوی
موکسی‌فلوکساسین	۱۰-۹	۸۵<	۳/۱	۴۰۰	غیرکلیوی
نورفلوکساسین	۵-۳/۵	۸۰	۱/۵	۴۰۰	کلیوی
اوفلوکساسین	۷-۵	۹۵	۲/۹	۴۰۰	کلیوی

لووفلوکساسین[1]، اوفلوکساسین[2] و پفلوکساسین[3]، گروه دومی متشکل از داروهای مشابه هستند که فعالیت بسیار خوبی علیه گرم منفی‌ها و فعالیت متوسط تا خوبی علیه باکتری‌های گرم مثبت دارند. MICها برای باسیل‌ها و کوکسی‌های گرم منفی شامل انتروباکتر، پسودوموناها، آئروژینوزا نایسریا مننژیتیس، هموفیلوس و کمپیلوباکتر ژژونی ۲mcg/mL-۱ و اغلب کمتر است. سویه‌های حساس به متی‌سیلین استافیلوکوکوس اورئوس، بیشتر به فلوروکینولون‌ها حساسند امّا انواع مقاوم به این دارو، به فلوروکینولون‌ها نیز مقاومند. استرپتوکوک‌ها و انتروکوک‌ها، حساسیت کمتری نسبت به استافیلوکوک‌ها دارند و اثربخشی آنها در عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم‌ها محدود است. سیپروفلوکساسین فعال‌ترین دارو از این گروه علیه ارگانیسم‌های گرم منفی، به ویژه پسودومونا آئروژینوزا است. لووفلوکساسین، ایزومر L- اوفلوکساسین قدرت بسیار بالایی علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت از جمله استرپتوکوکوس پنومونیه دارد.

گاتی‌فلوکساسین[4]، جمی‌فلوکساسین[5] و موکسی‌فلوکساسین[6]، گروه سومی از فلوروکینولون‌ها را می‌سازند که فعالیت بهتری علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت به‌ویژه استرپتوکوکوس پنومونیه و برخی استافیلوکوک‌ها دارند. جمی‌فلوکساسین در محیط آزمایشگاه علیه سویه‌های مقاوم استرپتوکوکوس پنومونیه به سیپروفلوکساسین، فعال است، امّا در بدن موجود زنده و اثربخشی آن هنوز اثبات نشده است. اگرچه MIC این داروها برای استافیلوکوک‌ها پایین‌تر از سیپروفلوکساسین (و سایر ترکیبات ذکر شده در پاراگراف بالا) است، اما مشخص نیست که آیا افزایش فعالیت این داروها اجازه استفاده از آنها را به منظور درمان عفونت‌های ناشی از سویه‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین به ما می‌دهد یا خیر. به‌طور کلی، هیچ یک از این داروها به اندازهٔ سیپروفلوکساسین علیه ارگانیسم‌های گرم منفی فعال نیستند. فلوروکینولون‌ها همچنین علیه پنومونی آتیپیک (مثلاً ناشی از مایکوپلاسماها و کلامیدیا) و پاتوژن‌های داخل سلولی از قبیل گونه‌های لژیونلا پنوموفیلا و برخی مایکوباکتری‌ها از جمله مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس فعالند. موکسی‌فلوکساسین فعالیت خوبی علیه باکتری‌های بی‌هوازی دارد. گاتی‌فلوکساسین به علت عوارض بالا دیگر در ایالات متحده استفاده نمی‌شود.

مقاومت

در طول درمان با فلوروکینولون‌ها در حدود یک در هر 10^{9}-10^{7} باکتری به‌ویژه در بین سویه‌های استافیلوکوک، پسودوموناس آئروژینوزا و سراتیا مارسنسی از خود مقاومت نشان می‌دهند. مقاومت ناشی از یک یا تعداد بیشتری جهش نقطه‌ای در ناحیهٔ اتصالی کینولون به آنزیم هدف به علت تغییر در نفوذپذیری ارگانیسم اتفاق می‌افتد. به هر حال، این دلیل سهولت ایجاد مقاومت در باکتری‌های بسیار حساس نیست. به تازگی دو نوع مقاومت با واسطه پلاسمید توضیح داده شده‌اند. نوع اول از پروتئین‌های Qnr استفاده می‌کند که از DNA ژیراز در مقابل فلوروکینولون‌ها محافظت می‌کنند. نوع دوم گونهٔ متفاوتی از استیل ترانسفراز آمینوگلیکوزید است که قادر به تغییر شکل سیپروفلوکساسین می‌باشد. هر دو مکانیسم باعث مقاومت ضعیفی می‌شوند که می‌تواند جهش‌های نقطه‌ای که باعث

1- Levofloxacin
2- Ofloxacin
3- Pefloxacin
4- Gatifloxacin
5- Gemifloxacin
6- Moxifloxacin

مقاومت‌های شدید می‌شوند را تسهیل کنند. مقاومت ایجاد شده در یکی از فلوروکینولون‌ها، به خصوص اگر سطح آن بالا باشد، سبب ایجاد مقاومت متقاطع به تمام اعضای دیگر این خانواده می‌شود.

فارماکوکینتیک

پس از مصرف خوراکی، فلوروکینولون‌ها به خوبی جذب (فراهمی‌زیستی ۹۵-۸۰ درصد) و در تمام مایعات و بافت‌های بدن (جدول ۲-۴۶) به خوبی پخش می‌شوند. نیمه عمر آنها در سرم از ۳ تا ۱۰ ساعت متغیر است. نیمه عمر نسبتاً طولانی لووفلوکساسین، جمی‌فلوکساسین، گاتی‌فلوکساسین و موکسی‌فلوکساسین اجازه تجویز دوز یکبار در روز را می‌دهد. جذب خوراکی این عوامل توسط کاتیون‌های دو ظرفیتی و سه ظرفیتی از جمله آنهایی که در آنتی‌اسیدها موجودند، مختل می‌شود. بنابراین فلوروکینولون‌ها باید دو ساعت قبل یا چهار ساعت بعد از هرگونه محصولی که حاوی این کاتیون‌ها باشد، مصرف شوند. غلظت‌های سرمی داروی تزریق شده به صورت وریدی مشابه داروی خوراکی است. بیشتر فلوروکینولون‌ها با مکانیسم‌های کلیوی و از راه ترشح توبولی یا فیلتراسیون گلومرولی دفع می‌شوند. (جدول ۲-۴۶). تنظیم دوز برای بیمارانی که کلیرانس کراتینین آنها کمتر از ۵۰ml/min است لازم بوده و تنظیم دقیق آن به میزان اختلال کلیوی و نوع فلوروکینولون مصرفی بستگی دارد. برای موکسی‌فلوکساسین تنظیم دوز در حالت نقص عملکرد کلیوی ضروری نیست. فلوروکینولون‌هایی که با مکانیسم‌های غیرکلیوی پاک می‌شوند به‌طور نسبی برای بیماران دارای اختلال کبدی ممنوع هستند.

کاربردهای بالینی

فلوروکینولون‌ها (به استثنای موکسی‌فلوکساسین که سطوح ادراری نسبتاً پایینی دارد) در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری حتی اگر عفونت بابسیاری از ارگانیسم‌ها مانند پسودوموناس ایجاد شده باشد، مفیدند. این داروها همچنین برای درمان اسهال باکتریایی ناشی از شیگلا، سالمونلا، اشریشیا کولی توکسیکوژنیک و کمپیلوباکتر مفیدند. فلوروکینولون‌ها (به استثنای نوروفلوکساسین که غلظت‌های سیستمیک کافی ایجاد نمی‌کند) در درمان عفونت بافت‌های نرم، استخوان‌ها، مفاصل و عفونت‌های ناحیه داخل شکم و دستگاه تنفسی از جمله عفونت‌هایی که با ارگانیسم‌های مقاوم به چندین دارو مانند پسودوموناس و انتروباکتر ایجاد می‌شوند، مؤثرند.

سیپروفلوکساسین داروی برگزیده در پروفیلاکسی و درمان آنتراکس است. فلوروکینولون‌های جدیدتر در محیط آزمایشگاه و همین طور در بدن موجود زنده فعالند.

در حال حاضر سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین برای درمان عفونت‌های گنوکوکی در آمریکا پیشنهاد نمی‌شوند، زیرا مقاومت دارویی شایع است. هرچند که هر دو دارو برای درمان یورتریت و سرویسیت کلامیدیایی مؤثر هستند. سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین یا موکسی‌فلوکساسین گاهی برای درمان سل و عفونت‌های مایکوباکتریایی آتیپیک استفاده می‌شوند. این داروها می‌توانند برای ریشه‌کن‌کردن مننگوکوک در افراد ناقل یا در پروفیلاکسی عفونت در بیماران نوتروپنیک سرطان نیز مفید باشند.

به علت فعالیت زیاد علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت و باکتری‌های مربوط به پنومونی آتیپیک (مثلاً کلامیدیا، مایکوپلاسما و لژیونلا) لووفلوکساسین، گاتی‌فلوکساسین، جمی‌فلوکساسین و موکسی‌فلوکساسین که فلوروکینولون‌های تنفسی نیز نامیده می‌شوند، برای درمان بیماری‌های ناشی از این موارد مفید بود و به‌طور فزاینده‌ای برای درمان عفونت‌های تنفسی فوقانی و تحتانی استفاده می‌شوند.

عوارض جانبی

فلوروکینولون‌ها بسیار خوب تحمل می‌شوند. شایع‌ترین اثر آنها تهوع، اسهال و استفراغ است. گاهی سردرد، سرگیجه، بی‌خوابی، بثورات جلدی، یا نتایج غیرعادی در آزمایش‌های عملکرد کبد ممکن است دیده شود. حساسیت به نور نیز در درمان با لومفلوکساسین و پفلوکساسین گزارش شده است. طولانی‌شدن کمپلکس QT_c ممکن است با مصرف گاتی‌فلوکساسین، لووفلوکساسین، جمی‌فلوکساسین و موکسی‌فلوکسین ایجاد شود، که این داروها برای بیماران دارای وقفه‌های مشخص و طولانی کمپلکس QT_c یا هیپوکالمی تصحیح نشده و در کسانی که داروهای ضدآریتمی کلاس IA (مثلاً کینیدین[1] پروکائین آمید[2]) یا کلاس III (سوتاتول[3])، ایبوتیلید[4]، آمیودارون[5]) و سایر داروهای شناخته شده افزایش‌دهندهٔ فاصلهٔ کمپلکس QTc (از جمله اریترومایسین، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای[6]) مصرف می‌کنند، نباید تجویز شوند و یا باید در تجویز آنها دقت شود. مصرف گاتی‌فلوکساسین با افزایش قند خون در بیماران دیابتیک و نیز کاهش قندخون در بیماران مصرف‌کنندهٔ داروهای

1- Quinidine
2- Procainamide
3- Statol
4- Ibutilide
5- Amidarone
6- Tricyclic antidepressant

پایین‌آورنده قندخون خوراکی همراه است. به دلیل چنین اثرات جانبی شدید (که برخی موارد نیز کشنده هستند)، گاتی‌فلوکساسین از داروخانه‌های ایالات متحده در سال ۲۰۰۶ جمع‌آوری شده است.

فلورکینولون‌ها ممکن است سبب آسیب به غضروف‌های در حال رشد و در نتیجه آرتروپاتی (آسیب مفصلی) شوند. بنابراین این داروها برای افراد زیر ۱۸ سال معمولاً توصیه نمی‌شوند. به هر حال آرتروپاتی ایجاد شده قابل برگشت است و اتفاق‌نظر برای استفاده از این داروها در بعضی از موارد خاص بیماری در بچه‌ها (مثلاً برای درمان عفونت‌های پسودومونایی در بیماران سیستیک فیبروزیس) در حال افزایش است. تاندینیت[1]، یک عارضه نادر است که در بزرگسالان گزارش شده و به‌طور بالقوه به علت خطر تخریب تاندون‌ها بسیار خطرناک است. عوامل خطر برای تاندونیت شامل سن بالا، ناکارایی کلیه و مصرف همزمان استروئید می‌باشند. در طول بارداری به علت عدم وجود اطلاعات خاصی که نشان‌دهندهٔ بی‌خطربودن فلورکینولون‌ها باشد، باید از تجویز این داروها خودداری شود. فلوروکینولون‌های خوراکی یا وریدی سبب بروز نوروپاتی می‌شوند. نوروپاتی ممکن است در هر دوره از درمان با فلوروکینولون‌ها رخ داده و ممکن است برای چندین ماه یا سال پس از قطع دارو باقی بماند. در برخی موارد ممکن است تا پایان عمر و به‌طور همیشگی باقی بماند.

پاسخ مطالعه مورد

فلوروکینولونی که سطح ادراری مطلوبی پیدا می‌کند (مثل سیپروفلوکساسین یا لووفلوکساسین) گزینه منطقی در درمان این بیمار با عفونت‌های پیچیده ادراری است. با توجه به مصرف اخیر بیمار از آنتی‌بیوتیک‌های تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، شانس وی برای داشتن عفونت‌های مجاری ادراری ناشی از ایزوله‌های مقاوم به این آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار زیاد بوده و بنابراین تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول گزینه ضعیفی است. بیمار بایستی فلوروکینولون‌های خوراکی را ۲ ساعت قبل و ۴ ساعت پس از مصرف مکمل‌های کلسیم و کاتیون‌های دوظرفیتی مصرف کند، زیرا این مکمل‌ها می‌توانند جذب فلوروکینولون‌ها را مختل نمایند.

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
GENERAL-PURPOSE SULFONAMIDES	
Sulfadiazine	Generic
Sulfisoxazole	Generic
SULFONAMIDES FOR SPECIAL APPLICATIONS	
Mafenide	Generic, Sulfamylon
Silver sulfadiazine	Generic, Silvadene
Sulfacetamide sodium (ophthalmic)	Generic
TRIMETHOPRIM	
Trimethoprim	Generic, Proloprim, Trimpex
Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole, TMP-SMZ)	Generic, Bactrim, Septra, others
PYRIMETHAMINE	
Pyrimethamine	Generic, Daraprim
Pyrimethamine-sulfadoxine	Generic, Fansidar
QUINOLONES & FLUOROQUINOLONES	
Ciprofloxacin	Generic, Cipro, Cipro I.V., Ciloxan (ophthalmic)
Gemifloxacin	Factive
Levofloxacin	Levaquin, Quixin (ophthalmic)
Lomefloxacin	Maxaquin
Moxifloxacin	Generic, Avelox, others
Norfloxacin	Noroxin
Ofloxacin	Generic, Floxin, Ocuflox (ophthalmic), Floxin Otic (otic)

1- Tendinitis

خلاصه: سولفونامید، تری‌متوپریم و فلوروکینولون‌ها

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت و تداخلات
آنتاگونیست‌های فولات				
• تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول	ترکیب سینرژیستیک آنتاگونیست‌های فولات، تولید پورین را مهار کرده، و سنتز اسید نوکلئیک را نیز مهار می‌کند.	فعالیت باکتریسیدی علیه باکتری‌های حساس	عفونت‌های دستگاه ادراری • پنومونی پنوموسیستیس ژیرووسی • توکسوپلاسموز • نوکاردیوز	خوراکی، IV • کلیرانس کلیوی (نیمه عمر ۸ ساعت) • مصرف هر ۱۲-۸ ساعت • فرمولاسیون با نسبت ۵ به ۱ سولفامتوکسازول به تری‌متوپریم • سمیت: راش، تب، سرکوب مغز استخوان، هیپرکالمی

- سولفی‌سوکسازول: خوراکی؛ فقط برای عفونت‌های دستگاه ادراری تحتانی استفاده می‌شود.
- سولفادیازین: خوراکی؛ درمان خط اول برای توکسوپلاسموز وقتی با پیری‌متامین ترکیب می‌شود.
- تری‌متوپریم: خوراکی؛ فقط برای عفونت‌های دستگاه ادراری تحتانی؛ به صورت ایمن در بیمارانی که به سولفونامید آلرژی دارند، می‌تواند به کار رود.
- پیری‌متامین: خوراکی؛ خط اول درمان برای توکسوپلاسموز وقتی با سولفادیازین ترکیب شود؛ با لوکوورین با هم به کار می‌روند تا سمیت مغز استخوان محدود گردد.
- پیری‌متامین ـ سولفادوکسین: خوراکی، درمان خط دوم مالاریا

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت و تداخلات
فلوروکینولون‌ها				
• سیپروفلوکساسین	کپی‌برداری DNA را با چسبیدن به DNA ژیراز و توپوایزومراز IV مهار می‌کند.	فعالیت باکتریسیدی در برابر باکتری‌های حساس	عفونت دستگاه ادراری • گاستروانتریت • اوستئومیلیت • سیاه‌زخم	خوراکی، IV • کلیرانس مخلوط (نیمه عمر ۴ ساعت) • مصرف هر ۱۲ ساعت • کاتیون‌های ۲ و ۳ ظرفیتی جذب خوراکی را می‌کاهند • سمیت: ناراحتی گوارشی، نوروتوکسی‌سیتی، تاندونیت

- افلوکساسین: خوراکی؛ لووفلوکساسین فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک را بهبود بخشیده؛ مصرف محدود به عفونت‌های دستگاه ادراری، و اورتریت و سرویسیت غیرگنوکوکی
- لووفلوکساسین، خوراکی؛ IV، L- ایزومر افلوکساسین؛ یک بار در روز ـ کلیرانس کلیوی. فلوروکینولون «تنفسی» با فعالیت بهبود یافته در مقابل پنوموکوک
- موکسی‌فلوکساسین: خوراکی، IV، فلوروکینولون «تنفسی»، دوز یک بار در روز، فعالیت بهبود یافته علیه بیهوازی‌ها و مایکوباکتریوم توبرکلوز؛ کلیرانس کبدی که باعث سطوح پایین ادراری شده در نتیجه در عفونت‌های دستگاه ادراری پیشنهاد نمی‌شود.
- جمی‌فلوکساسین: خوراکی. فلوروکینولون «تنفسی»

فصل

۴۷ داروهای ضد مایکوباکتری

مطالعه مورد

مرد ۴۵ ساله بی‌خانمانی با شکایت از سابقهٔ دو ماهه خستگی، کاهش وزن (۱۰ کیلوگرم)، تب، تعریق شبانه و سرفه خلط‌دار به بخش اورژانس معرفی می‌گردد. او در حال حاضر در خیابان زندگی می‌کند ولی ظرف سال‌های گذشته در پناهگاه‌های بی‌خانمان‌ها و در زندان بوده است. او ظرف ۱۵ سال گذشته روزی ۳-۲ پیمانه مشروب الکلی قوی مصرف می‌کرده و سابقه مصرف مواد مخدر تزریقی هم دارد. در بخش اورژانس، در رادیوگرافی قفسه سینه ارتشاح در ناحیه قله ریه راست وجود دارد. با شک قوی به سل ریوی، بیمار از نظر تنفسی ایزوله می‌شود. اولین نمونه اسمیر خلط بیمار نشان‌دهندهٔ تعداد زیادی باسیل اسید فست بوده و نتیجه آزمون آنتی‌بادی HIV سریع بیمار مثبت است. چه داروهایی باید برای درمان سل ریوی احتمالی بیمار شروع شود؟ آیا بیمار در معرض خطر بالاتری برای مسمومیت دارویی می‌باشد؟ چه دارویی احتمالاً باعث بروز مسمومیت می‌گردد؟

مایکوباکتری‌ها به‌طور ذاتی به بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومند. در مقایسه با سایر باکتری‌ها به کندی رشد می‌کنند. بیشتر آنتی‌بیوتیک‌هایی که علیه سلول‌های در حال رشد سریع، فعالند، به طور نسبی بر این باکتری‌ها بی‌اثرند. سلول‌های مایکوباکتری همچنین می‌توانند به حالت نهفته بروند و از این‌رو به بسیاری از داروها کاملاً مقاوم شوند یا این که بسیار آهسته کشته شوند. دیوارهٔ سلولی مایکوباکتری‌ها غنی از لیپید بوده و نسبت به بسیاری از داروها نفوذناپذیر است. گونه‌های مایکوباکتری، پاتوژن‌های داخل سلولی هستند و آنهایی که به داخل ماکروفاژها وارد می‌شوند از دسترس داروهایی که نفوذپذیری کمی به این سلول‌ها دارند، دور می‌مانند. سرانجام این که، مایکوباکتری‌ها به خاطر توانایی‌شان در ایجاد مقاومت معروف هستند و ترکیبی از دو یا تعداد بیشتری دارو برای غلبه بر این موانع و جلوگیری از بروز مقاومت در طول درمان نیاز است. پاسخ عفونت‌های مایکوباکتریایی به درمان دارویی کند است و بسته به نوع داروهایی که استفاده می‌شود، درمان باید ماهها تا سال‌ها ادامه پیدا کند. داروهایی که در درمان سل عفونت‌های مایکوباکتریایی آتیپیک و جذام استفاده می‌شوند در این فصل بحث خواهند شد.

■ داروهای مورد استفاده در بیماری سل

ایزونیازید[1] **(INH)**، **ریفامپین**[2] (یا به عبارتی **ریفامسین**[3])، **پیرازینامید**[4]، **اتامبوتول**[5] و **استرپتومایسین**[6] پنج داروی خط اول برای درمان سل محسوب می‌شوند (جدول ۱-۴۷). ایزونیازید و ریفامپین فعال‌ترین هستند. ترکیبی از ایزونیازید - ریفامپین به مدت ۹ ماه، سبب بهبود ۹۸٪-۹۵ موارد سل ناشی از سویه‌های حساس خواهد شد. افزودن پیرازینامید به ترکیب فوق در دو ماه اول سبب کاهش طول دورهٔ درمان به ۶ ماه بدون کم‌شدن اثربخشی می‌شود (جدول ۲-۴۷). در عمل، درمان با یک رژیم درمانی متشکل از چهار داروی ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول یا استرپتومایسین تا زمان مشخص‌شدن میزان حساسیت بالینی باکتری جدا شده آغاز می‌شود. نه اتامبوتول و نه استرپتومایسین در اصل سبب افزایش اثر رژیم درمانی نمی‌شوند (مانند طول دورهٔ درمان در صورت استفاده از هر کدام از اینها کم نمی‌شود). بلکه این دو دارو پوشش بیشتری

1- Isoniazid
2- Rifampin
3- Rifamycin
4- Pyrazinamid
5- Ethambutol
6- Streptomycin

جدول ۱-۴۷ داروهای ضدباکتری مورد استفاده در درمان سل

دارو	دوز معمول برای بزرگسالان[1]
داروهای خط اول (برحسب تقدم ترجیح)	
ایزونیازید	۳۰۰mg/d
ریفامپین	۶۰۰mg/d
پیرازینامید	۲۵mg/kg/d
اتامبوتول	۱۵-۲۵mg/kg/d
استرپتومایسین	۱۵mg/kg/d
داروهای خط دوم	
آمیکاسین	۱۵mg/kg/d
آمینوسالیسیلیک اسید	۸-۱۲g/d
بداکوئیلین	۴۰۰mg/d
کاپرئومایسین	۱۵mg/kg/d
سیپروفلوکساسین	۱۵۰۰mg/kg (در دوزهای جداگانه)
کلوفازیمین	۲۰۰mg/d
سیکلوسرین	۵۰۰-۱۰۰۰mg/d (در دوزهای جداگانه)
اتیونامید	۵۰۰-۷۵۰mg/d
موکسی‌فلوکساسین	۴۰۰mg/d
لووفلوکساسین	۵۰۰mg/d
ریفابوتین	۳۰۰mg/d[2]
ریفاپنتین	۶۰۰mg یک یا دو بار در هفته

۱. با فرض طبیعی‌بودن عملکرد کلیه

۲. در صورت استفاده از یک مهارکنندهٔ پروتئاز، دوز دارو ۱۵۰mg/d خواهد شد.

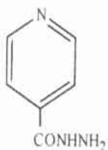
جدول ۲-۴۷ طول درمان توصیه شده برای بیماری سل

رژیم‌درمانی (برحسب تقدم ترجیحی)	مدت درمان برحسب ماه
ایزونیازید ـ ریفامپین ـ پیرازینامید	۶
ایزونیازید ـ ریفامپین	۹
ریفامپین ـ اتامبوتول، پیرازینامید	۶
ریفامپین، اتامبوتول	۱۲
ایزونیازید ـ اتامبوتول	۱۸
سایر داروها	≥۲۴

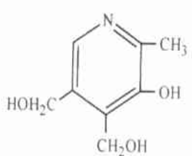
در صورت مقاوم‌بودن ارگانیسم جدا شده به ایزونیازید، ریفامپین یا هر دو فراهم می‌کنند. شیوع مقاومت به ایزونیازید در بین ارگانیسم‌های جدا شده در ایالات متحده نزدیک به ۱۰٪ است و شیوع مقاومت به هر دو داروی ایزونیازید و ریفامپین (به عبارتی مقاومت چند دارویی) در حدود ۳٪ است. مقاومت به ریفامپین به تنهایی نادر است.

ایزونیازید (INH)

فعال‌ترین دارو در درمان سل ناشی از سویه‌های حساس است. مولکولی کوچک (وزن مولکولی ۱۳۷) است و به صورت آزاد در آب محلول است. شباهت ساختاری آن به پیریدوکسین در زیر نشان داده شده است.



Isoniazid



Pyridoxine

در محیط آزمایشگاه، ایزونیازید سبب مهار بیشتر باسیل‌های سل در غلظت ۰/۲mcg/mL یا کمتر می‌شود و برای باسیل‌های سل فعال در حال رشد خاصیت باکتریسیدی دارد. این دارو فعالیت کمتری علیه گونه‌های آتیپیک مایکوباکتری دارد. ایزونیازید به داخل ماکروفاژها نفوذ می‌کند و علیه هر دو ارگانیسم‌های داخل و خارج سلولی فعال است.

مکانیسم عمل و اساس مقاومت

ایزونیازید، سنتز مایکولیک اسیدها که از اجزای اصلی دیوارهٔ سلولی مایکوباکتری‌ها هستند را مهار می‌کند و پیش دارویی است که با KatG (کاتالاز ـ پراکسیداز مایکوباکتریایی[1]) فعال می‌شود. فرم فعال شدهٔ ایزونیازید، کمپلکس کووالان با یک پروتئین حامل آسیل[2] (AcpM) و kasA (پروتئین ـ سنتتاز حامل بتاکتواسیل) تشکیل داده و سبب مهار سنتز مایکولیک اسید و کشته‌شدن سلول می‌شود. مقاومت به ایزونیازید به علت جهش‌هایی که

1- Mycobacterial catalase-peroxidase
2- Acyl carrier protein

سبب بیان بیش از حد *inhA* (که یک پروتئین ردوکتاز وابسته به NADH حامل اسیل را کد می‌کند) یا جهش یا حذف ژن *KatG*، جهش در پروموتورها و بیان بیش از حد ahpC (ژن مهاجم معروف که در حفاظت سلول در برابر استرس اکسیداتیو نقش دارد) و جهش‌های ایجاد شده در *KasA* رخ می‌دهد. تولید بیش از حد inhA سبب ایجاد مقاومت سطح پایین به ایزونیازید و مقاومت متقاطع به اتیونامید[1] می‌شود. جهش یافته‌های KatG سطوح بالایی از مقاومت به ایزونیازید پیدا کرده و اغلب مقاومت متقاطع به اتیونامید نشان نمی‌دهند.

معمولاً در هر 10^6 میلیون باسیل از جمعیت‌های حساس مایکوباکتری‌ها، یک جهش یافته مقاوم به دارو یافت می‌شود. از آنجایی که جراحات ناشی از سل اغلب محتوی بیش از 10^8 باسیل سل هستند، جهش یافته‌های مقاوم به آسانی در صورتی که فقط ایزونیازید یا هر داروی دیگر به تنهایی مصرف شود، انتخاب می‌شوند از این‌رو استفاده از دو داروی فعال به صورت ترکیبی بسیار سودمندتر است. احتمال این که باسیل موجود، به هر دو دارو مقاومت نشان دهد تقریباً ۱ در $10^6 \times 10^6$ یا به عبارتی ۱ در 10^{12} است که چندین برابر بیشتر از تعداد ارگانیسم‌های عفونت‌زا است. بنابراین همیشه حداقل دو (در موارد خاص تعداد بیشتر) داروی مؤثر باید برای درمان سل فعال برای جلوگیری از ایجاد مقاومت در طول دورهٔ درمان تجویز شود.

فارماکوکینتیک

ایزونیازید، به آسانی از دستگاه گوارش جذب می‌شود. یک دوز ۳۰۰ میلی‌گرمی خوراکی (5mg/kg برای بچه‌ها) غلظت‌های پلاسمایی در حدود حداکثر 3-5mcg/mL را طی ۲-۱ ساعت فراهم می‌کند. این دارو به آسانی در تمام مایعات و بافت‌های بدن منتشر می‌شود. غلظت آن در سیستم عصبی مرکزی و مایع مغزی نخاعی به حدود ۲۰ تا ۱۰۰ درصد غلظت همزمان آن در سرم می‌رسد.

متابولیسم ایزونیازید به ویژه استیلاسیون آن با N ـ استیل ترانسفراز کبدی به صورت ژنتیکی تعیین می‌شود. (فصل ۴ را ببینید). میانگین غلظت‌های پلاسمایی ایزونیازید در افرادی که سریع آن را استیله می‌کنند، حدود یک سوم تا یک دوم استیله‌کننده‌های آهسته بوده و میانگین نیمه عمر در آنها به ترتیب کمتر (۱ و ۳ ساعت) است. کلیرانس سریع‌تر ایزونیازید با استیلاسیون سریع، اغلب منجر به اثرات درمانی با تجویز دوزهای مشخص روزانه نمی‌شود، امّا با دوز هفته‌ای یک بار یا در صورت وجود سوءجذب[2] ممکن است غلظت‌های تحت درمانی[3] ایجاد شود.

متابولیت‌های ایزونیازید و بخش کوچکی از داروی دست نخورده بیشتر از راه ادرار دفع می‌شود. در نارسایی کلیوی نیازی به تنظیم دوز نیست. برای بیمارانی که از قبل نارسایی کبدی شدیدی دارند، تنظیم دوز به خوبی تعریف نشده (اگر ایزونیازید سبب هپاتیت شود، تجویز آن ممنوع است) و باید از روی غلظت‌های سرمی دارو در بیمار در صورتی که کاهش مقدار آن در سرم مشاهده نشود، تصمیم‌گیری کرد.

کاربردهای بالینی

دوز مرسوم ایزونیازید، 5mg/kg/d و به عبارتی 300mg یک بار در روز برای بزرگسالان است. در مواردی که عفونت‌های شدید یا مشکل سوءجذب وجود دارد، حداکثر تا 10mg/kg/d می‌تواند استفاده شود. دوز 15mg/kg یا حدود 900mg دو بار در هفته در ترکیب با یک داروی ضد سل دیگر (مانند 600mg ریفامپین) نیز قابل استفاده است. برای افرادی که مستعد نوروپاتی (یکی از اثرات جانبی ایزونیازید) هستند، پیریدوکسین با دوز 25-50mg/d توصیه می‌شود. ایزونیازید معمولاً به صورت خوراکی تجویز می‌شود.

ولی استفاده تزریقی آن با همان دوزاژ خوراکی نیز ممکن است. ایزونیازید به تنهایی برای درمان سل نهفته[4] مفید است و دوزاژ آن 300mg/d (5mg/kg/d) یا 900mg هفته‌ای دو بار به مدت ۹ ماه است.

عوارض جانبی

وقوع و شدت اثرات نامطلوب این دارو با دوزاژ و طول دورهٔ مصرف مرتبط است.

A. واکنش‌های ایمونولوژیک

گاهی تب و بثورات جلدی دیده می‌شود. لوپوس اریتماتوس سیستمیک ناشی از دارو نیز گزارش شده است.

B. سمیت مستقیم

هپاتیت ناشی از ایزونیازید، شایع‌ترین عارضه ایزونیازید است. از ویژگی‌های آن افزایش مختصر آمینوترانسفرازهای کبد (سه تا چهار برابر میزان طبیعی) است که نیازی به قطع دارو ندارد و در

1- Ethionamide
2- Malabsorbtion
3- Subtherapeutic
4- Latent tuberculosis

۲۰-۱۰ درصد بیماران تحت درمان بدون وجود علامت نیز دیده می‌شود. هپاتیت بالینی با کاهش اشتها، تهوع، استفراغ، زردی و درد در یک چهارم فوقانی راست شکم، در یک درصد از دریافت‌کنندگان ایزونیازید دیده می‌شود و به خصوص در صورتی‌که مصرف دارو بلافاصله قطع نشود، می‌تواند کشنده باشد. در این موارد شواهد بافت‌شناسی مؤید آسیب هپاتوسلولار و نکروز قابل رویت است. خطر بروز هپاتیت به سن وابسته است. در سن زیر ۲۰ سال به‌ندرت، در بین ۳۵-۲۱ حدود ۰/۳ درصد در ۵۰-۳۶ به میزان ۱/۲ درصد و در افراد بالای ۵۰ سال به میزان ۲/۳ درصد محتمل است. خطر بروز آن در افراد وابسته به الکل و احتمالاً در طول بارداری و دوران پس از زایمان بیشتر است. ظهور هپاتیت ناشی از ایزونیازید استفاده بیشتر از این دارو را ممنوع کرده است.

نوروپاتی محیطی، در ۲۰-۱۰ درصد از بیمارانی که دوزاژ بالاتر از ۵mg/kg/d دریافت می‌کنند مشاهده می‌شود امّا با دوز استاندارد بزرگسالان که ۳۰۰mg است معمولاً پیش نمی‌آید. نوروپاتی محیطی با احتمال بیشتری در استیله‌کننده‌های آهسته و بیماران مستعد مانند افراد دارای سوء تغذیه، الکلیسم، دیابت، ایدز و اورمی رخ می‌دهد. نوروپاتی ناشی از آن به واسطه کمبود پیریدوکسین است. ایزونیازید، دفع پیریدوکسین را تحریک می‌کند و این اثر سمی به آسانی با تجویز مقدار کمتر مانند ۱۰mg/d از پیریدوکسین قابل برگشت است. عوارض آن برای سیستم عصبی مرکزی کمتر شایع و شامل از دست‌دادن حافظه، جنون[1] و تشنج است. با پیریدوکسین هم این عوارض ممکن است بروز نماید.

سایر واکنش‌های دیگر شامل ناهنجاری‌های هماتولوژیک، تحریک بروز آنمی، کمبود پیریدوکسین، وزوز گوش[2] و ناراحتی‌های گوارشی هستند. ایزونیازید می‌تواند با کاهش متابولیسم فنی‌توئین سطح خونی آن را افزایش داده و باعث بروز عوارض شود.

ریفامپین

مشتق نیمه سنتتیک ریفامسین است که خود با استرپتومایسیس مدیترانه‌ای[3] تولید می‌شود. ریفامپین در محیط آزمایشگاه، علیه کوکسی‌های گرم مثبت و منفی، برخی باکتری‌های روده‌ای، مایکوباکتری‌ها و کلامیدیا فعال است. ارگانیسم‌های حساس با کمتر از ۱mcg/mL از آن مهار می‌شوند. جهش یافته‌های مقاوم در تمام جمعیت‌های میکروبی وجود دارند و در حدود ۱ در 10^6 باکتری دیده می‌شوند و اگر ریفامپین به تنهایی به عنوان دارو مصرف شود (به خصوص در بیماران مبتلا به عفونت فعال) به سرعت انتخاب شده و زنده می‌مانند. هیچ مقاومت متقاطعی با سایر گروه داروهای ضدمیکروبی ندارد، امّا با سایر مشتقات ریفامسین مانند ریفابوتین[4] و ریفاپنتین[5] مقاومت متقاطع نشان می‌دهد.

مکانیسم اثر، مقاومت و فارماکوکینتیک

این دارو به زیر واحد β/RNA پلی‌مراز وابسته به DNA متصل و در نتیجه سنتز RNA را مهار می‌کند. مقاومت در اثر هر کدام از چندین جهش نقطه‌ای ممکن در *rpoB* ژن زیر واحد بتا مربوط به RNA پلی‌مراز، ممکن است ایجاد شود. این جهش‌ها سبب کاهش اتصال ریفامپین به RNA- پلی‌مراز خواهند شد. RNA پلی‌مراز انسانی به ریفامپین متصل نشده و با آن مهار نمی‌شود. ریفامپین برای مایکوباکتری‌ها خاصیت باکتریسیدی دارد. این دارو به سهولت به داخل بیشتر بافت‌ها و سلول‌های فاگوسیت نفوذ می‌کند، می‌تواند ارگانیسم‌هایی که برای بسیاری داروها دسترسی ضعیفی دارند، از قبیل ارگانیسم‌های داخل سلولی و آنهایی که در آبسه‌ها و حفره‌های ریه مخفی هستند، را بکشد.

ریفامپین از راه خوراکی به خوبی جذب شده و راه اصلی دفع آن ترشح به صفرا از راه کبد است. پس از آن، دارو وارد چرخه روده‌ای ـ کبدی[6] شده و قسمت اعظم آن به صورت متابولیت دِاستیله با مدفوع و بخش کوچکی هم در ادرار دفع می‌شود. تنظیم دوزاژ در موارد نارسایی کبد یا کلیه ضروری نیست. دوزهای معمول سبب غلظت‌های سرمی ۷-۵mcg/mg می‌شوند. ریفامپین به طور گسترده در بافت‌ها و مایعات بدن منتشر می‌شود. به طور نسبی به مقدار زیاد به پروتئین متصل است و فقط در صورت التهاب پردهٔ مننژ غلظت‌های مناسبی از دارو در مایع مغزی نخاعی ایجاد خواهند شد.

کاربردهای بالینی

A. عفونت‌های مایکوباکتریایی

ریفامپین، معمولاً به صورت خوراکی به میزان ۶۰۰mg/d (۱۰mg/kg/d) و الزاماً همراه با ایزونیازید و یا سایر داروهای ضد سل برای جلوگیری از پیدایش مایکوباکتری‌های مقاوم به دارو در افراد دچار سل فعال تجویز شود. در برخی دوره‌های کوتاه مدت

1- Psychosis
2- Tinnitus
3- Streptomyces mediterranei
4- Rifabutin
5- Rifapentin
6- Entrohepatic recirculation

درمانی، ۶۰۰mg ریفامپین، دو بار در هفته تجویز می‌شود. همچنین ۶۰۰mg روزانه یا دو بار در هفته از این دارو به مدت ۶ ماه نیز در ترکیب با سایر داروها در درمان برخی عفونت‌های مایکوباکتریایی آتیپیک و در جذام مفید است. ۶۰۰mg ریفامپین روزانه به مدت ۴ ماه به عنوان تک داروی جایگزین برای پروفیلاکسی ایزونیازیدی در بیمارانی که دچار سل نهفته[1] بوده و قادر به مصرف ایزونیازید نیستند یا آنهایی که با افراد دچار سل فعال ناشی از سویه‌های مقاوم به ایزونیازید و حساس به ریفامپین تماس داشته‌اند، محسوب می‌شود.

B. سایر کاربردها

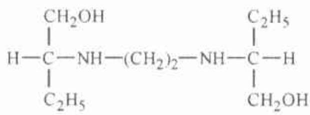
ریفامپین، موارد مصرف دیگری نیز در عفونت‌های باکتریایی دارد. دوزاژ خوراکی ۶۰۰ میلی‌گرمی روزانه دو بار به مدت دو روز می‌تواند سبب پاک‌سازی ناقل مننگوکوکی شود. ۲۰mg/kg/d به مدت ۴ روز برای درمان بچه‌هایی که به هموفیلوس آنفولانزای نوع b دچار شده‌اند مفید است. این دارو در ترکیب با یک داروی ثانویه برای ریشه‌کنی حالت ناقل استافیلوکوکی مفید است. درمان ترکیبی با ریفامپین همچنین برای درمان عفونت‌های استافیلوکوکی شدید از قبیل استئومیلیت و اندوکاردیت دریچهٔ مصنوعی پیشنهاد شده است.

عوارض جانبی

مصرف ریفامپین، سبب ایجاد رنگ نارنجی غیرمضر در ادرار، عرق، اشک و لنزهای تماسی (لنزهای نرم[2] ممکن است به طور دائم رنگ بگیرند) می‌شود. گاهی بثورات، ترومبوسیتوپنی، و نفریت بروز می‌کند. همچنین ممکن است زردی کلستاتیک و گاهی هپاتیت ایجاد شود. ریفامپین در بیشتر مواقع سبب ظهور پروتئین‌های زنجیره سبک در ادرار (پروتئینوری زنجیره سبک) می‌شود. اگر کمتر از دو بار در هفته مصرف شود، مشخصه‌های سندرم شبه آنفلوانزا (تب، لرز، درد عضله[3]، آنمی و ترومبوسیتوپنی و گاهی نکروز توبولی حاد) پیش می‌آید. ریفامپین به شدت سبب القای تولید ایزوفرم‌های سیتوکروم P450 (CYPهای 1A2، 2C9، 2C19، 2D6 و 3A4) می‌شود که در افزایش میزان پاک‌سازی بسیاری از داروهای دیگر از جمله متادون، ضدانعقادها، سیکلوسپورین، برخی داروهای ضد صرع مهارکننده‌های پروتئاز، برخی مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس، قرص‌های ضدبارداری و تعدادی دیگر از داروها دخیل هستند (فصل ۴ و ۶۶ را ببینید). تجویز همزمان ریفامپین سبب کاهش معنی‌دار سطح سرمی این دارو می‌شود.

اتامبوتول

ترکیب سنتتیک محلول در آب و مقاوم به حرارت است. ایزومر دکسترو[4] آن در زیر نشان داده شده است که به فرم نمک دی‌هیدروکلراید عرضه می‌شود.



Ethambutol

مکانیسم اثر و کاربردهای بالینی

سویه‌های حساس مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و سایر مایکوباکتری‌ها در محیط آزمایشگاه، با ۱-۵mcg/mL از این دارو مهار می‌شوند. این دارو آرابینوزیل ترانسفرازهای[5] مایکوباکتریایی کدکنندهٔ *embCAB* را مهار می‌کند. این آنزیم در واکنش‌های پلیمریزاسیون آرابینوگلیکان که یکی از اجزاء ضروری دیوارهٔ سلولی مایکوباکتری است نقش دارد. مقاومت به این دارو در اثر جهش‌هایی که سبب بیان بیش از حد (Over expression) محصولات ژن *emb* می‌شوند یا جهش‌هایی درون ژن ساختاری *embB* اتفاق می‌افتد.

این دارو به خوبی در روده جذب می‌شود. پس از بلع مقدار ۲۵mg/kg، سطح حداکثر (پیک) ۲-۵mcg/mL در خون در عرض ۲-۴ ساعت ایجاد می‌شود. در حدود ۲۰ درصد دارو در مدفوع و ۵۰ درصد آن در ادرار (به صورت دست نخورده) دفع می‌شود. در صورت وجود نارسایی کلیه تجمع پیدا می‌کند و دوز آن باید در کلیرانس کراتینین کمتر از ۱۰mL/min به نصف تقلیل پیدا کند. اتامبوتول تنها در صورت التهاب پرده‌های مننژ می‌تواند از سد خونی ـ مغزی عبور کند. غلظت‌های آن در مایع مغزی نخاعی بسیار متغیر و سطح سرمی آن از ۴ تا ۶۴ درصد در مواقع وجود التهاب مننژ، متغیر است.

همانند تمام داروهای ضدسل مقاومت به آن به سرعت با مصرف دارو به تنهایی پدیدار می‌شود. بنابراین همیشه باید در ترکیب با سایر داروهای ضد سل تجویز شود.

۱۵-۲۵mg/kg اتامبوتول هیدروکلراید اغلب به‌صورت تک‌دوز روزانه در ترکیب با ایزونیازید یا ریفامپین تجویز می‌شود. برای درمان مننژیت سلی دوزهای بالاتر توصیه می‌شوند.

1- Latent
2- Soft lenses
3- Myalgia
4- Dextro-isomer
5- Arabinosyl transferase

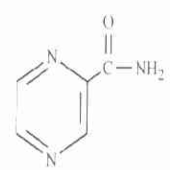
با برنامهٔ تجویز دوز دو بار در هفته، دوز اتامبوتول ۵۰mg/kg است.

عوارض جانبی

افزایش حساسیت[1] به این دارو نادر است. شایع‌ترین اثر جانبی جدی آن نوریت رتروبولبار[2] است که سبب از دست‌رفتن حدت بینایی[3] (نوریت) و کوررنگی قرمز ـ سبز می‌شود. این اثر جانبی وابسته به دوز با دوزهای ۲۵mg/kg/d که برای چندین ماه ادامه دارد یا بیشتر، اتفاق می‌افتد. در دوز ۱۵mg/kg/d یا کمتر، اختلال بینایی خیلی نادر است. آزمایش‌های منظم حدت بینایی در صورت استفاده از دوزاژ ۲۵mg/kg/d بسیار مفیداست. اتامبوتول در بچه‌های خیلی کوچک به علت عدم توانایی ارزیابی حدت بینایی و کوررنگی قرمز ـ سبز در آنها به طور نسبی، ممنوع است.

پیرازینامید[4]

پیرازینامید (PZA) از خانوداه نیکوتینامید، پایدار و کمی محلول در آب است. در pH خنثی غیرفعال، امّا در pH= ۵/۵ و غلظت ۲۰mcg/mL مهارکنندهٔ باسیل سل و برخی مایکوباکتری‌های دیگر است. این دارو به وسیله ماکروفاژها بلعیده می‌شود و خاصیت ضدمایکوباکتریایی خود را در مجاورت محیط اسیدی لیزوزوم‌ها نشان می‌دهد.



Pyrazinamide (PZA)

مکانیسم اثر و کاربردهای بالینی

این دارو توسط پیرازینامیداز[5] مایکوباکتری که توسط *pncA* کد می‌شود به پیرازینوئیک اسید[6] (شکل فعال دارو) تبدیل می‌شود. هدف و مکانیسم عمل دارو نامشخص است. اماپیرازینوئیک اسید متابولیسم غشا سلول‌های مایکوباکتریایی و عملکرد انتقالی آنان را مختل می‌کند. مقاومت به آن احتمالاً در اثر اختلال در برداشت آن به وسیله سلول یا جهش در *pncA* و اختلال در تبدیل پیرازینامید به شکل فعال آن ایجاد می‌شود.

با دوزاژ ۲۵mg/kg/d بعد از مصرف خوراکی، پس از ۲-۱ ساعت به غلظت‌های سرمی حداکثر ۵۰-۳۰mcg/mL می‌رسد.

این دارو به خوبی از دستگاه گوارشی جذب و به طور گسترده در تمام‌بافت‌های بدن از جمله منتژ ملتهب توزیع می‌شود. نیمه عمر آن ۱۱-۸ ساعت است. ترکیب والد توسط کبد متابولیزه می‌شود، امّا متابولیت‌های حاصله توسط کلیه پاک می‌شوند، از این‌رو در همودیالیزی‌ها و افرادی که کلیرانس کراتینین در آنها کمتر از ۳۰mL/min است، پیرازینامید باید با دوزاژ ۳۵-۲۵mg/kg، سه بار در هفته (نه در روز) تجویز شود. در بیمارانی که عملکرد کلیه طبیعی است، یک دوز ۵۰-۴۰mg/kg در رژیم‌های دو یا سه بار در هفته قابل استفاده است.

یک داروی خط اول مهم در رژیم‌های درمانی کوتاه مدت (مثلاً ۶ ماهه) است و به همراه ایزونیازید و ریفامپین به عنوان یک عامل «استریلیزه‌کننده» فعال علیه ارگانیسم‌های داخل سلولی باقی‌مانده که ممکن است سبب عود بیماری شوند، محسوب می‌شود. باسیل‌های توبرکلی به ندرت به پیرازینامید مقاوم می‌شوند، اما هیچگونه مقاومت متقاطعی با ایزونیازید و سایر آمینوگلیکوزیدها ندارند.

عوارض جانبی

عمده‌ترین اثرات جانبی پیرازینامید، شامل عوارض کبدی (در ۵-۱٪ بیماران)، تهوع، استفراغ، تب دارو و هیپراوریسمی است. هیپراوریسمی می‌تواند سبب بدترشدن و تحریک آرتریت حاد نقرسی شود.

استرپتومایسین

مکانیسم عمل و سایر ویژگی‌های فارماکوکینتیکی آن در فصل ۴۵ بحث شد. دوز معمول آن برای بزرگسالان ۱g/d (۱۵mg/kg/d) است. اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰mL/min بوده، یا بیمار همودیالیزی باشد، دوز ۱۵mg/kg دو یا سه بار در هفته استفاده می‌شود. بیشتر باسیل‌های سل در محیط زنده توسط ۱۰-۱mcg/mL مهار می‌شوند. گونه‌های غیر توبرکولوزی مایکوباکتری‌ها به غیر از مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس (MAC) و مایکوباکتریوم کانزاسی به این دارو مقاومند. تمام جمعیت‌های بزرگ باسیل سل محتوی تعدادی جهش یافته مقاوم به استرپتومایسین هستند. به طور میانگین انتظار می‌رود یکی در هر 10^8 باسیل سل، به استرپتومایسین در مقادیر ۱۰۰-۱۰mcg/mL مقاوم باشد. مقاومت ممکن است در اثر یک جهش نقطه‌ای در

1- Hypersensitivity
2- Retrobulbar neuritis
3- Visual acuity
4- Pirazinamid
5- Pyrazinamidase
6- Pyrazinoic acid

ژن *rpsL* کدکنندهٔ ژن پروتئین ریبوزومی S12 یا در ژن *rrs* کدکنندهٔ RNA ریبوزومی، ریبوزومی ۱۶S که جایگاه اتصال ریبوزوم را تغییر می‌دهد، ایجاد شود.

استرپتومایسین نفوذ ضعیفی به داخل سلول دارد و در اصل علیه باسیل‌های سل خارج سلول، فعال است. این دارو از سد خونی مغزی عبور و در صورت التهاب مننژ به غلظت‌های درمانی مناسب می‌رسد.

کاربرد بالینی در سل

در زمان نیاز به فرم تزریقی دارو، استرپتومایسین سولفات، در درمان عفونت‌های مقاوم به سایر داروها به کار می‌رود. دوزاژ معمول آن ۱۵mg/kg/d به صورت وریدی یا عضلانی روزانه برای بزرگسالان، ۲۰-۴۰mg/kg/d (برای بچه‌ها نباید از ۱/۵g-۱ تجاوز کند) برای چندین هفته و به دنبال آن ۱/۵g-۱ از دارو دو یا سه بار در هفته برای چندین ماه است. غلظت‌های سرمی ۶۰-۳۰ دقیقه پس از تزریق عضلانی یک دوز ۱۵mg/kg، به حدود ۴۰mcg/mL می‌رسد. اغلب ترکیبی از داروهای دیگر نیز برای جلوگیری از مقاومت دارویی تجویز می‌گردد.

عوارض جانبی

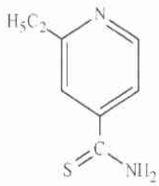
این دارو دارای عوارض شنوایی و کلیوی است. سرگیجه و کم‌شدن شنوایی شایع‌ترین اثرات جانبی آن هستند که ممکن است دائمی باشند. عوارض آن وابسته به دوز است و خطر بروز آن در افراد پیر بیشتر است. همانند تمام آمینوگلیکوزیدها دوز آن باید با عملکرد کلیه تنظیم شود (فصل ۴۵ را ببینید) عوارض را می‌توان با محدودکردن درمان به کمتر از ۶ ماه در صورت امکان کاهش داد.

داروهای خط دوم برای درمان سل

داروهای جایگزین که در زیر نام برده شده‌اند، تنها در صورتی توصیه می‌شوند که: (۱) مقاومت به داروهای خط اول ایجاد شده باشد، (۲) پاسخ بالینی به داروهای خط اول با شکست مواجه شده باشد، و (۳) در مواردی که واکنش‌های نامطلوب به دارو شدید بوده و مصرف آن را با مشکل مواجه کرده باشند. استفاده از اطلاعات دقیق تخصصی برای مقابله با اثرات سمی آن دارو منطقی می‌باشد. برای بسیاری از داروهای خط دوم که در ادامهٔ فصل نام برده شده‌اند، دوزاژ، پیدایش مقاومت و عوارض درازمدت به طور کامل مشخص نیست.

اتیونامید[1]

از لحاظ شیمیایی مشابه ایزونیازید است و سنتز مایکولیک اسید را مهار می‌کند. در آب حلالیت ضعیفی دارد و تنها به فرم خوراکی در دسترس است. توسط کبد متابولیزه می‌شود.



Ethionamide

بیشتر باسیل‌های سل در محیط آزمایشگاه، با ۲/۵mcg/mL یا حتی کمتر از این مقدار دارو مهار می‌شوند. برخی گونه‌های دیگر مایکوباکتری نیز با ۱۰mcg/mL اتیونامید مهار می‌شوند. غلظت‌های سرمی در پلاسما و بافت‌ها با دوزاژ ۱g/d تقریباً به حدود ۲۰mcg/mL می‌رسد و غلظت دارو در مایع مغزی نخاعی معادل غلظت‌های سرمی آن است.

مصرف این دارو با دوز اولیهٔ ۲۵۰mg یک بار در روز شروع و سپس درصورت امکان در مقادیر ۲۵۰ میلی‌گرمی تا رسیدن به دوزاژ توصیه شده یعنی ۱g/d (یا ۱۵mg/kg/d) افزایش می‌یابد. اگرچه دوزاژ ۱g/d از لحاظ تئوری مطلوب است، امّا به دلیل ایجاد التهاب شدید معده و علائم نورولوژیک که اغلب ایجاد می‌شوند، به سختی قابل‌تحمل است و اغلب دوز روزانه‌ای معادل ۷۵۰mg-۵۰۰ به فرد داده می‌شود. اتیونامید همچنین هپاتوتوکسیک است. علائم نورولوژیک را می‌توان با پیریدوکسین کاهش می‌یابد.

در صورتی‌که به تنهایی تجویز شود، به سرعت در محیط بدن و آزمایشگاه، نسبت به آن مقاومت ایجاد می‌شود. مقاومت متقاطع کمی بین ایزونیازید و اتیونامید وجود دارد.

کاپرئومایسین[2]

آنتی‌بیوتیک مهارکننده سنتز پروتئین‌های پپتیدی است که از استرپتومایسین کاپرئولوس[3] به دست می‌آید. تزریق عضلانی روزانه ۱g مقادیر خونی ۱mcg/mL یا بیشتر را فراهم می‌کند. چنین غلظت‌هایی در این ویترو برای بسیاری مایکوباکتری‌ها از جمله سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوز مقاوم به چند دارو، خاصیت مهاری دارد.

1- Ethionamide
2- Caperomycin
3- Streptomyces capreolus

کاپرئومایسین (15mg/kg/d) یک داروی تزریقی مهم برای درمان سل مقاوم به دارو محسوب می‌شود. سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس که به استرپتومایسین یا آمیکاسین اغلب به کاپرئومایسین حساسند، مقاومت به آن می‌تواند از جهش *rrs* ناشی شود.

این دارو اتوتوکسیک و نفروتوکسیک است. وزوز گوش، کری و اختلالات بخش دهلیزی گوش محتمل است. تزریق آن موجب یک درد موضعی مشخص و احتمالاً آبسه‌های استریل می‌شود.

دوزدهی آن مشابه استرپتومایسین است. تجویز 1g دارو دو یا سه بار در هفته پس از رسیدن به پاسخ اولیه با برنامهٔ دوزدهی روزانه، سمیت دارو را کاهش می‌دهد.

سیکلوسرین[1]

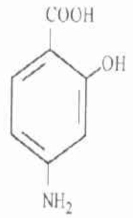
مهارکنندهٔ سنتز دیوارهٔ سلولی است که در فصل ۴۳ بررسی شد. غلظت‌های 15-20mcg/mL آن بسیاری از سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را مهار می‌کند. دوزاژ خوراکی آن در درمان سل، 0/5-1g/d در دو دوز مجزا است. از کلیه پاکسازی می‌شود و در صورت کمتربودن کلیرانس کراتینین از 50ml/min، باید دوز آن به نصف تقلیل یابد.

جدی‌ترین اثر سمی آن نوروپاتی محیطی و اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی شامل افسردگی و واکنش‌های روان‌پریشی[2] است و برای کم‌کردن عوارض عصبی این دارو باید 150mg/d پیریدوکسین به همراه آن تجویز شود. اثرات نامطلوب دارو که اغلب طی دو هفتهٔ نخست درمان شایع هستند، در ۲۵ درصد یا تعداد بیشتری از بیماران، به‌ویژه در دوزهای بالاتر بروز می‌کند. اثرات جانبی دارو را می‌توان با پایش منظم غلظت‌های حداکثر (پیک) سرمی به حداقل رساند. ۴-۲ ساعت پس از مصرف به حداکثر غلظت می‌رسیم. محدوده توصیه شده، غلظت‌های حداکثر 20-40mcg/mL است.

آمینوسالیسیلیک اسید[3]

آمینوسالیسیلیک اسید (PAS) یک آنتاگونیست سنتز فولات است که به‌طور ویژه علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس فعال است. از لحاظ ساختمانی مشابه پارآمینوبنزوئیک اسید (PABA) و سولفونامیدها است (فصل ۴۶ را ببینید).

باسیل‌های سل اغلب در محیط آزمایشگاه با 1-5mcg/mL از آمینوسالیسیلیک اسید مهار می‌شوند این دارو به سهولت از مسیر گوارشی جذب می‌شود. غلظت‌های سرمی آن پس از یک



Aminosalicylic acid (PAS)

دوز خوراکی ۴ گرمی به 50mcg/mL یا بیشتر می‌رسد. دوزاژ آن به صورت خوراکی برای بزرگسالان 8-12g/d و برای بچه‌ها 300mg/kg/d است. این دارو به طور گسترده در تمام بافت‌ها و مایعات بدن به استثنای مایع مغزی نخاعی منتشر می‌شود. به سرعت در ادرار ترشح (بخشی به صورت دست نخورده و قسمتی هم به صورت ترکیب استیله یا سایر محصولات متابولیکی) و دفع می‌شود. غلظت‌های بسیار بالایی از آن در ادرار ایجاد می‌شود که می‌تواند کریستالوری ایجاد کند.

این دارو در حال حاضر به دلیل وجود داروهای خوراکی با تحمل بهتر، کمتر استفاده می‌شود. علائم گوارشی در زمان مصرف شایع است و ممکن است با مصرف دارو به همراه غذا یا آنتی‌اسیدها کمتر شود. زخم و خونریزی گوارشی محتمل است. واکنش‌های فوق حساسیتی با علائمی از قبیل تب، درد مفصلی، بثورات جلدی، هپاتواسپلنومگالی، هپاتیت، آدنوپاتی و گرانولوسیتوپنی اغلب ۸-۳ هفته پس از مصرف دارو بروز می‌کند که در این صورت حتماً باید مصرف دارو به صورت موقت یا دائم قطع شود.

کانامایسین[4] و آمیکاسین[5]

آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی هستند که در فصل ۴۵ بررسی شدند. کانامایسین معمولاً برای درمان سل ناشی از سویه‌های مقاوم به استرپتومایسین استفاده می‌شده است، امّا ظهور جایگزین‌های جدید با عوارض کمتر (مثلاً کاپرئومایسین و آمیکاسین) تجویز آن را منسوخ کرده است.

با افزایش احتمال بروز و شیوع سل‌های مقاوم به چند دارو، نقش آمیکاسین در درمان سل پررنگ‌تر شده است. شیوع سویه‌های مقاوم به آمیکاسین، کم (کمتر از ۵٪) است و بیشتر سویه‌های مقاوم به چند دارو، به آمیکاسین حساسند. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، با غلظت‌های 1meq/mL یا کمتر از

1- Cycloserine
2- Psychotic
3- Aminosalicylic acid (PAS)
4- Kanamycin
5- Amikacin

آمیکاسین مهار می‌شود. این دارو همچنین علیه مایکوباکتری‌های آتیپیک نیز فعال است. بین آن و استرپتومایسین مقاومت متقاطع وجود ندارد، امّا مقاومت به کانامایسین اغلب نشان‌دهندهٔ مقاومت به آمیکاسین نیز هست. ۶۰–۳۰ دقیقه پس از انفوزیون وریدی ۱۵mg/kg از این دارو، غلظت‌های سرمی، ۵۰–۳۰mcg/mL حاصل می‌شود. این دارو برای درمان سل ایجاد شده یا مظنون به سویه‌های مقاوم به استرپتومایسین یا سویه‌های مقاوم به چند دارو توصیه شده است. این دارو حتماً باید برای درمان موارد مقاوم به دارو در ترکیب با حداقل یک و ترجیحاً دو یا تعداد بیشتری دارو که باکتری جدا شده به آن حساس است، مورد استفاده قرار بگیرد. دوزاژ توصیه شده برای آن همان دوزاژ استرپتومایسین است.

فلوروکینولون‌ها

علاوه بر فعالیت این عوامل علیه بسیاری باکتری‌های گرم منفی و مثبت (در فصل ۴۶ بحث شده است)، سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، گاتی‌فلوکساسین و موکسی‌فلوکساسین با غلظت‌های کمتر از ۲mcg/mL، سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را مهار می‌کنند. همچنین علیه مایکوباکتری‌های آتیپیک فعالند. لووفلوکساسین نسبت به سیپروفلوکساسین فعالیتش علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس بیشتر است، در حالی‌که سیپروفلوکساسین علیه مایکوباکتری‌های آتیپیک کمی فعال‌تر است.

فلوروکینولون‌ها، مکمل کمک‌کنندهٔ مهمی برای داروهای کنونی در درمان سل، به‌ویژه سل ناشی از سویه‌های مقاوم به داروهای خط اول هستند. مقاومت در اینها ممکن است ناشی از جهش نقطه‌ای زیر واحد A ژیراز روی دهد و در صورت استفاده از یکی از اینها به صورت منفرد، به سرعت گسترش پیدا کند. بنابراین حتماً باید این دارو به همراه دو یا چند داروی فعال دیگر تجویز شود. دوزاژ استاندارد سیپروفلوکساسین ۷۵۰mg خوراکی، دو مرتبه در روز است. دوزاژ لووفلوکساسین ۷۵۰–۵۰۰mg، یک‌بار در روز و دوزاژ موکسی‌فلوکساسین ۴۰۰mg یک بار در روز است.

لینزولید[1]

لینزولید (در فصل ۴۴ بحث شده است) در محیط آزمایشگاه، سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را در غلظت‌های دارویی ۸–۴mcg/mL مهار می‌کند. غلظت‌های داخل سلولی خوبی ایجاد می‌کند و در مدل‌های حیوانی بیماری سل، مؤثر است. در ترکیب با سایر داروهای خط دوم و سوم برای درمان بیمارانی که سل ناشی از سویه‌های مقاوم به چند دارو داشته‌اند، استفاده شده است. در این موارد دارو سبب تبدیل کشت‌های خلط مثبت به منفی و در برخی موارد حتی بهبود بیماری شده است. اثرات جانبی مشخص و گاهی محدودکنندهٔ درمان از جمله سرکوب مغز استخوان و نوروپاتی محیطی و بینایی غیرقابل برگشت، در دوره‌های طولانی درمان سل، که مورد نیاز این دارو است، با این دارو گزارش شده است. به نظر می‌رسد تجویز یک دوز ۶۰۰ میلی‌گرمی (برای بزرگسالان) یک بار در روز (نصف مقداری که برای درمان سایر عفونت‌های باکتریایی استفاده می‌شود) کافی باشد و بروز این اثرات جانبی را محدود کند. اگرچه لینزولید قطعاً داروی مهمی در درمان سل است، اما بیش از آن یک تکیه‌گاه مهم برای درمان عفونت ناشی از سویه‌های مقاوم چند دارویی که به چندین داروی خط اول و دوم مقاومند، محسوب می‌شود.

ریفابوتین[2]

مشتق از ریفامیسین و از خانواده ریفامپین است. فعالیت قابل توجه علیه *M tuberculosis*، *MAC* و *M fortuitum* (قسمت زیر را ببینید) دارد. فعالیت آن شبیه ریفامپین است و به طور کامل با آن مقاومت متقاطع دارد. ممکن است در برخی سویه‌های مقاوم به ریفامپین در محیط آزمایشگاه نسبت به ریفابوتین حساس به نظر برسند، امّا پاسخ بالینی به آن غیرمحتمل است، زیرا اساس مولکولی مقاومت، جهش در *rpoB* بوده که در هر دو یکسان است. ریفابوتین هم سوبسترا و هم القاءکنندهٔ آنزیمی سیتوکروم P450 است. به دلیل این که قدرت القاءکنندگی این دارو کمی کمتر از ریفامپین است، به جای ریفامپین در درمان سل در بیماران مبتلا به HIV به‌کار می‌رود که داروهای ضدویروسی با خاصیت مهارکنندگی پروتئاز یا مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس (مثلاً efavirenz) که خودشان نیز سوبستراهای سیتوکروم P450 هستند.

دوز مرسوم ریفابوتین، در صورت عدم دریافت داروی مهارکننده پروتئاز توسط بیمار، ۳۰۰mg/d است، در غیر این صورت دوز کاهش یافته ۱۵۰mg/d خواهد بود. اگر افاویرنز[3] (نیز یک القاءکننده برای سیتوکرم P450) استفاده شود، دوز توصیه شده ریفابوتین ۴۵۰mg/d خواهد بود.

ریفاپنتین[4]

از آنالوگ‌های ریفامپین است. علیه *M tuberclusis* و *MAC* فعال است. همانند تمام ریفامپسین‌ها یک مهارکننده RNA پلی‌مراز

1- Linezolid
2- Rifabutin
3- Efavirenz
4- Rifapentin

باکتریایی است و مقاومت متقاطع کاملی بین این دارو و ریفامپین دیده می‌شود. همانند ریفامپین این دارو نیز القاءکننده پرقدرت آنزیم‌های سیتوکروم P450 بوده و پروفایل تداخل دارویی آن نیز همانند ریفامپین است. عوارض آن مشابه ریفامپین است. نیمه عمر ریفامپین و متابولیت فعال میکروبیولوژیک آن (۲۵- دز استیل ریفاپنتین) ۱۳ ساعت است. ۶۰۰mg (۱۰mg/kg) یک یا دو بار در هفته برای درمان سل ناشی از سویه‌های حساس به ریفامپین فقط در فاز ادامه درمان[1] (یعنی بعد از نخستین دو ماه اول درمان و به طور ایده‌آل پس از منفی‌شدن کشت خلط)، توصیه می‌شود. این دارو نباید برای بیماران مبتلا به HIV استفاده شود، زیرا در این افراد میزان عود با ارگانیسم‌های مقاوم به ریفامپین بالا است. ریفامپین به صورت دوز هفته‌ای یک بار به مدت ۳ ماه و در ترکیب با ایزونیازید که یک دوره درمانی کوتاه در درمان عفونت سلی پنهان است کاربرد دارد.

بداکوئیلین

بداکوئیلین، یک دی آریل کوئینیلیون، یک داروی خط اول با مکانیسمی جدید بر علیه مایکو باکتریوم تربوکلوزیس است که از سال ۱۹۷۱ به تأئید رسیده است. بداکوئیلین سنتز آدنوزین ۵- تری‌فسفات (ATP) در مایکوباکتری‌های مهار نمود، که فعالیت in vitro هم در مرحله رونویسی و هم غیر رونویسی باسیل‌های سل بوده و فعالیت باکتروییدی و استریل‌کنندگی در مدل‌های موشی توبرکلوز ایفا می‌کند. هیچ گونه مقاومت متقاطعی بین این دارو و سایر داروهای مورد کاربرد در سل گزارش نشده است.

حداکثر غلظت پلاسمایی این دارو زمانی بروز می‌کند که با غذاهای پرچرب مصرف شود. بداکوئیلین اتصال پروتئینی بالائی دارد (بیش از ۹۹ درصد) و از طریق سیتوکروم p450 متابولیزه شده و بطور ابتدائی از طیرق مدفوع دفع می‌شود. نیمه عمر انتهایی آن و متابولیت آن (M2)، که ۴ تا ۶ برابر کم قدرت‌تر از داروی والد است، ۵/۵ ماه است. این فاز طولانی حذف احتمالاً ترشح کند بداکوئیلین و متابولیت آن (M2) از بافت‌های محیطی را توصیه می‌کند. CYP3A4 اصلی‌ترین آنزیم درگیر در متابولیسم بداکوئیلین است و مهارکننده‌ها قدرتمند یا القاکننده این آنزیم سبب بروز تداخل داروئی معنی دار در این آنزیم می‌شوند.

توصیه‌های فعلی این است که بداکوئیلین به همراه حداقل ۳ داروی دیگر به مدت ۲۴ هفته درمانی در بالغینی که سل دیوی آنها تأثیر شده است می‌تواند مؤثر باشد البته به شرطی که ایزوله‌های جدا شده به ایزونیازید و ریفامپین مقاوم باشند دوزاژ توصیه شده برای بداکوئیلین ۴۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز به صورت خوراکی به مدت ۲ هفته و به دنبال آن ۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در هفته به مدت ۲۲ هفته به صورت خوراکی (به منظور جذب بیشتر) مصرف شود. بداکوئیلین باسمیت کبدی و قلبی (افزایش فاصله QT_c) همراه است، لذا بیماران بایستی در طول درمان به دقت مانیتور شوند.

■ داروهای فعال علیه مایکوباکتری‌های آتیپیک

در حدود ۱۰٪ عفونت‌های مایکوباکتریایی که در آزمایش‌های بالینی در ایالات متحده مشاهده می‌شوند، بر اثر مایکوباکتری‌های غیر توبرکلوزی یا به عبارتی مایکوباکتری‌های آتیپیک[2]، ایجاد می‌شوند. این ارگانیسم‌ها خصوصیات آزمایشگاهی مشخصی دارند، در محیط زیست وجود دارند و به‌طور کلی از شخصی به شخص دیگر قابل انتقال نیستند. بیشتر این گونه‌های مایکوباکتری نسبت به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به داروهای ضد سل حساسیت کمتری دارند و به عبارتی دیگر داروهایی از قبیل ماکرولیدها، سولفونامیدها یا تتراسیکلین که علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس فعالیتی ندارند، ممکن است در عفونت‌های ناشی از این سویه‌های مایکوباکتریایی مؤثر باشند. پیدایش مقاومت در طول درمان نیز یکی از مشکلات موجود در مواجهه با این گونه‌های مایکوباکتری است و حتماً عفونت فعال باید با چند دارو درمان شود. مایکوباکتریوم کانزاسی، به ریفامپین و اتامبوتول حساس به ایزونیازید تا حدی مقاوم و به پیرازینامید کاملاً مقاوم است. ترکیبی سه دارویی شامل ایزونیازید، ریفامپین و اتامبوتول درمان کلاسیک عفونت ناشی از مایکوباکتریوم کانزاسی محسوب می‌شود. تعدادی از پاتوژن‌ها به همراه تظاهرات بالینی و داروهایی که این پاتوژن‌ها به آنها حساسند، در جدول ۳-۴۷ آورده شده است.

مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس[3] (MAC) شامل مایکوباکتریوم آویوم و مایکوباکتریوم اینتراسلولار، یکی از دلایل مهم و شایع بیماری منتشر در مراحل آخر ایدز (شمارش CD4<۵۰/μL) است. MAC نسبت به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به بیشتر داروهای ضد سل حساسیت بسیار کمتری دارد. برای سرکوب این نوع بیماری ترکیبی از داروها مورد نیاز است. برای درمان بیماری منتشر، ترکیب ۵۰۰mg آزیترومایسین

1- Continuation phase
2- Atypic mycobacteria
3- Mycobacterium Avium complex

جدول ۳-۴۷ تظاهرات بالینی و گزینه‌های درمانی جهت عفونت‌های ناشی از مایکوباکتری‌های آتیپیک

گونه‌ها	تظاهرات بالینی	گزینه‌های درمان مناسب
مایکوباکتریوم کانزاسی	علائم شبیه سل	سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین، اتامبوتول، ایزونیازید، ریفامپین، تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول
مایکوباکتریوم مارینوم	بیماری گرانولوماتوز پوستی	آمیکاسین، کلاریترومایسین، اتامبوتول، داکسی‌سیکلین، مینوسیکلین، ریفامپین تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول
مایکوباکتریوم اسکروفولاسئوم[1]	آدنیت گردنی در بچه‌ها	آمیکاسین، اریترومایسین (یا سایر ماکرولیدها) ریفامپین، استرپتومایسین، (خارج‌کردن ضایعه با جراحی امکان‌پذیر و درمان انتخابی است).
مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس	ایجاد بیماری ریوی در مبتلایان به بیماری مزمن ریه، عفونت منتشر در بیماری ایدز	آمیکاسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین سیپروفلوکساسین، اتامبوتول، ریفابوتین
مایکوباکتریوم چلونئا[2]	آبسه، مجرای سینوسی، زخم، استخوان، مفصل و عفونت تاندون	آمیکاسین، داکسی‌سیکلین ایمی‌پنم، ماکرولیدها، توبرامایسین
مایکوباکتریوم فورتوئیتوم[3]	آبسه، مجرای سینوسی زخم، استخوان و مفصل و عفونت تاندون	آمیکاسین، سفوکسیتین سیپروفلوکساسین، داکسی‌سیکلین، اوفلوکساسین، تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول
مایکوباکتریوم اولسرانس[4]	زخم‌های پوستی	ایزونیازید، استرپتومایسین، ریفامپین، مینوسیکلین (برداشتن ضایعه با جراحی می‌تواند سودمند واقع شود).

1. M. scrofulaceum; 2. Chelonae; 3. M. Fortuitum; 4. Mulcerans

یک بار در روز یا کلاریترومایسین به میزان ۵۰۰mg دو بار در روز به اضافه ۱۵-۲۵mg/kg/d اتامبوتول یک رژیم سودمند با تحمل خوب است. برخی منابع استفاده از یک داروی سوم از قبیل ۷۵۰mg سیپروفلوکساسین روزی دو بار یا ۳۰۰mg ریفابوتین، روزی یک بار را نیز توصیه می‌کنند. سایر داروهایی که ممکن است مفید باشند، در جدول ۳-۴۷ آورده شده است. آزیترومایسین و کلاریترومایسین داروهای انتخابی در کاهش بروز باکتریمی ناشی از MAC در بیماران مبتلا به ایدز با CD_4 کمتر از ۱۰۰μL می‌باشند. ریفابوتین با تک‌دوز روزانه ۳۰۰mg در کاهش بروز باکتریمی ناشی از MAC مؤثر است. اما تأثیر آن کمتر از کامرولیدهاست.

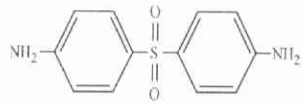
■ داروهای مورد استفاده در جذام

مایکوباکتریوم لپره[1] هرگز در محیط آزمایشگاه رشد نمی‌کند و این مدل‌های حیوانی از قبیل باکتری تزریق شده به چربی پای موش[2] هستند که در ارزیابی داروها در محیط آزمایشگاه به ما کمک می‌کنند. در این قسمت فقط در مورد داروهایی که استفاده بالینی وسیعی دارند توضیح داده می‌شود. به علت گزارش‌های متعدد مبنی بر مقاومت به داپسون[3]، درمان جذام با ترکیبی از داروها که در زیر نام برده شده توصیه می‌شود.

داپسون و سایر سولفون‌ها

چندین داروی بسیار مشابه به سولفونامیدها به طور مؤثر سبب درمان طولانی مدت جذام می‌شوند. بیشترین داروی مورد استفاده، داپسون (دی‌آمینو دی‌فنیل سولفون) است. همانند سولفونامیدها سنتز فولات را مهار می‌کند. در جمعیت‌های بزرگ ممکن است نسبت به مایکوباکتریوم لپره نظیر جذام لپروماتوز[4]، در صورت استفاده از دوزهای خیلی پایین دارو مقاومت ایجاد شود. بنابراین ترکیبی از داپسون، ریفامپین و کلوفازیمین[5] برای شروع درمان توصیه می‌شود. درمان ترکیبی داپسون و ریفامپین در درمان افراد با بار ارگانیسمی کم استفاده می‌شود. داپسون می‌تواند برای جلوگیری و درمان پنومونی با پنوموسیستیس ژیرووسی در بیماران مبتلا به ایدز مورد استفاده قرار گیرد.

1- Mycobacterium leprae
2- Mouse footpad
3- Dapson
4- Lepromatous leprosy
5- Clofazimine



Dapsone

سولفون‌ها به خوبی از معده جذب و در سرتاسر مایعات و بافت‌های بدن منتشر می‌شوند. نیمه عمر داپسون ۲-۱ روز است و تمایل دارد تا در پوست، عضله، کبد و کلیه باقی بماند. پوستی که به شدت در اثر مایکوباکتریوم لپره عفونت کرده چندین برابر بیشتر دارو را در خود نگه می‌دارد. ترشح سولفون‌ها به داخل ادرار متفاوت است، اما بیشتر آن به فرم استیله ترشح می‌شود. در نارسایی کلیه احتمالاً نیاز به تنظیم دوز وجود دارد. دوز معمول دارو در جذام روزانه ۱۰۰mg است. برای بچه‌ها این مقدار، کمتر وابسته به وزن است.

داپسون معمولاً به خوبی تحمل می‌شود. بسیاری از بیماران تا حدی دچار همولیز می‌شوند، به‌ویژه اگر دچار کمبود گلوکز ۶ـ فسفات دهیدروژناز باشند. مت‌هموگلوبینمی شایع است، امّا اغلب مشکل بالینی ایجاد نمی‌کند. عدم تحمل گوارشی، تب، خارش و بثورات مختلف محتمل است و در طول درمان جذام لپروماتوز با داپسون اغلب اریتم نودوزوم جذامی[1] رخ می‌دهد. گاهی تشخیص بین واکنش‌های بدن به داپسون و تظاهرات بیماری مشکل می‌شود. اریتم نودوزوم را می‌توان با **تالیدومید**[2] درمان کرد (فصل ۵۵ را ببینید).

ریفامپین

ریفامپین (مطالب قبل از این را ببینید) با دوزاژ ۶۰۰mg روزانه در درمان جذام لپروماتوز بسیار مؤثر است. به دلیل خطر احتمالی ظهور مایکوباکتریوم لپروز مقاوم به ریفامپین، دارو باید در ترکیب با داپسون یا یک داروی ضد جذام دیگر تجویز شود. تک دوز ماهانه ۶۰۰mg می‌تواند در درمان ترکیبی، مفید باشد.

کلوفازیمین[3]

رنگ فنازینی[4] است که می‌تواند به جای داپسون به کار برده شود. مکانیسم عمل آن به‌طور کامل مشخص نشده است. جذب این دارو از روده متغیر است و بخش عمده‌ای از آن با مدفوع، دفع می‌شود. به طور گسترده در بافت‌های رتیکولواندوتلیالی و پوست ذخیره شده و کریستال‌های آن در داخل سلول‌های رتیکولواندوتلیالی فاگوسیتی قابل مشاهده است. این دارو به آهستگی از این ذخایر خود آزاد می‌شود بنابراین نیمه عمر سرمی آن ممکن است به دو ماه برسد. دوزاژ معمول آن ۱۰۰mg/d به فرم خوراکی است. بارزترین واکنش ناخواسته آن، تغییر رنگ پوست در محدوده قرمز قهوه‌ای تا نزدیک به سیاه است، گاهی عدم تحمل گوارشی بروز می‌کند.

پاسخ مطالعه مورد

بیمار بایستی درمان با چهار داروی ریفامپین، ایزونیازید، پیرازینامید و اتامبوتول را آغاز کند. در صورتی‌که داروی ضد ویروسی مهارکننده پروتئاز برای پیشگیری از HIV مصرف شود. ریفابوتین بایستی جایگزین ریفامپین شود زیرا خطر بروز تداخل دارو ـ دارو بین ریفامپین و و مهارکننده‌های پروتئاز وجود دارد. این بیمار در معرض افزایش خطر بروز هپاتوتوکسیسیتی ناشی از ایزونیازید و پیرازینامید و وابستگی به الکل در وی قرار دارد.

PREPARATIONS AVAILABLE*

Generic name	available as
DRUGS USED IN TUBERCULOSIS	
Aminosalicylate sodium	Generic
Bedaquiline fumarate	Sirturo
Capreomycin	Capastat
Cycloserine	Generic, Seromycin
Ethambutol	Generic, Myambutol
Ethionamide	Trecator, Trecator-SC
Isoniazid	Generic
Pyrazinamide	Generic
Rifabutin	Generic, Mycobutin
Rifampin	Generic, Rifadin, Rimactane
Rifapentine	Priftin
Streptomycin	Generic
DRUGS USED IN LEPROSY	
Clofazimine	Lamprene
Dapsone	Generic

*Drugs used against atypical mycobacteria are listed in Chapters 43-46.

1- Erythema nodosum
2- Thalidomide
3- Clofazimine
4- Phenazine

خلاصه: داروهای آنتی‌مایکوباکتریال خط اول

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل‌ها
ایزونیازید	سنتز مایکولیک اسید، جزء اساسی دیواره سلولی مایکوباکتری‌ها را مهار می‌کند.	فعالیت باکتریسیدی در مقابل گونه‌های حساس مایکوباکتریوم توبرکلوز	خط اول درمان برای سل • درمان عفونت نهفته • فعالیت کمتر در برابر دیگر مایکوباکتری‌ها	خوراکی، IV • کلیرانس کبدی (نیمه عمر ۱ ساعت) سطوح فنی‌توئین را کاهش می‌دهد • سمیت: هپاتوتوکسیک، نوروپاتی محیطی (برای پیشگیری پیریدوکسین داده می‌شود)
ریفامایسین • ریفامپین	RNA پلیمراز وابسته به DNA را مهار کرده، بدین وسیله محصولات RNA را مهار می‌کند	اثرات باکتریسیدی در مقابل باکتری‌های حساس و مایکوباکتری‌ها • مقاومت به سرعت بروز می‌کند وقتی به صورت تک‌دارو در عفونت‌های فعال مصرف شوند.	خط اول درمان علیه سل • عفونت آتیپیک مایکوباکتریایی • ریشه‌کنی کولونیزاسیون مننگوکوکی و عفونت‌های استافیلوکوکی	خوراکی، IV • کلیرانس کبدی (نیمه عمر ۳/۵ ساعت) القاءکننده بالقوه سیتوکروم P450 • تغییر رنگ مایعات بدن به نارنجی • سمیت: راش، نفریت، ترومبوسیتوپنی، کلستاز، سندرم شبه آنفلوانزا با دوز متناوب
• ریفابوتین: خوراکی؛ مشابه ریفامپین ولی کمتر از آن القا کننده سیتوکروم P450 بوده و تداخل دارویی کمتری دارد.				
• ریفاپنتین: خوراکی؛ آنالوگ طولانی ـ اثر ریفامپین که ممکن است هفته‌ای یک بار در ادامه درمان سل داده شود.				
پیرازینامید	کاملاً شناخته نشده است. • پیرازینامید تحت شرایط اسیدی لیزوزوم‌های ماکروفاژ تبدیل به اسید پیرازینوئیک فعال می‌گردد.	خاصیت باکتریواستاتیکی در برابر گونه‌های حساس مایکوباکتریوم توبرکلوز • ممکن است در مقابل ارگانیسم‌هایی که فعالانه تقسیم می‌شوند باکتریسید باشد.	عامل استریل‌کننده که در دو ماه اول درمان استفاده می‌شود • کمک می‌کند کل دوره درمان به ۶ ماه کاهش یابد	خوراکی • کلیرانس هپاتیک (نیمه عمر ۹ ساعت) ولی متابولیت‌ها از راه کلیه دفع می‌شوند، پس اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه باشد، ۳ دوز در هفته استفاده می‌شود • سمیت: کبدی، هیپریوریسمی
اتامبوتول	آرابینوزیل ترانسفراز مایکوباکتریایی را مهار می‌کند، که در واکنش پلیمریزاسیون آرابینوگلیکان درگیر می‌باشد. جزء اساسی دیواره سلول مایکوباکتری	خاصیت باکتریواستاتیک در برابر مایکوباکتری‌های حساس	به صورت درمان ابتدایی ترکیبی ۴ دارویی برای TB داده می‌شود تا وقتی حساسیت دارویی مشخص گردد • همین‌طور برای عفونت مایکوباکتریایی آتیپیک به کار می‌رود.	خوراکی • کلیرانس مخلوط (نیمه عمر ۴ ساعت) • دوز باید در نارسایی کلیه کاهش یابد • سمیت: نوریت رتروبولبار
استرپتومایسین	با اتصال به ساب‌یونیت ریبوزومی S12 از سنتز پروتئین باکتریایی جلوگیری می‌کند (فصل ۴۵ را هم ببینید)	فعالیت باکتریسیدی علیه مایکوباکتری‌های حساس	مورد استفاده در سل وقتی داروی تزریقی مورد نیاز است یا ترجیح داده می‌شود، و مورد استفاده در درمان گونه‌های مقاوم به دارو	IM، IV • کلیرانس کلیوی (نیمه عمر ۲/۵ ساعت) • ابتدا روزانه به‌کار می‌رود و سپس ۲ بار در هفته • سمیت: کلیوی، گوشی

فصل

۴۸ داروهای ضدقارچ

مطالعه مورد

مردی ۵۵ ساله با سابقهٔ دو هفته‌ای از زخمی پیشرونده در ساق پای چپ به بخش اورژانس معرفی شده است. او سابقه نوتروپنی مزمن و آنمی وابسته به ترانسفوزیون دارد که ثانویه به سندرم میلودیسپلاستیک بوده و نیازمند درمان مزمن با دفروکسامین برای اضافه‌بار آهن کبدی است. بیمار اولین بار وقتی برای ماهیگیری به کلبهٔ جنگلی خود رفته بود متوجه برآمدگی قرمزی روی ساق پایش شد که تصور می‌شد ناشی از گزیدگی ساس باشد. برآمدگی ابتدا به صورت منطقه‌ای متورم قرمز بزرگ شد و سپس به تدریج زخمی شد. به او دیکلواگزاسیلین داده شد، ولی بهبودی حاصل نشد. در بخش اورژانس وی تب داشت (39°C [102/2°F]) و ناخوش به نظر می‌رسید. در ساق پای چپ بیمار زخمی سیاه با تورم و قرمزی در اطراف به ابعاد ۱۲ × ۶ سانتی‌متر وجود داشت که کاملاً حساس بود. در شمارش کامل گلبولی، تعداد مطلق نوتروفیل‌ها ۳۰۰ و تعداد کل گلبول‌های سفید ۱۰۰۰ بود. نمونه‌های آسیب‌شناسی که از دبریدمان جراحی فوری وی به دست آمد نشانگر رشته‌های قارچی غیرمجزا چماقی‌شکل و نکروز بافتی وسیع بود. مناسب‌ترین درمان طبی اولیه چیست؟

شیوع و شدت عفونت‌های قارچی در انسان‌ها در سال‌های اخیر به علت پیشرفت‌های کنونی در درمان‌های جراحی، درمان سرطان، درمان بیماران با پیوند ارگان‌های توپر و مغز استخوان، همه‌گیری HIV، و افزایش استفاده از درمان ضد میکروبی وسیع‌الطیف در بیماران به شدت ناخوش، افزایش قابل توجهی یافته است. این تغییرات سبب افزایش تعداد افراد در معرض خطر عفونت‌های قارچی شده است.

برای سال‌ها، **آمفوتریسین B**، تنها داروی ضد قارچ مؤثر در دسترس برای استفاده سیستمیک بود. گرچه این دارو در بسیاری عفونت‌های شدید کاملاً مؤثر است، اما کاملاً سمی نیز هست. در دهه‌های گذشته با معرفی داروهای **آزول** تا حدی غیرسمی (با فرمولاسیون خوراکی و تزریقی) و **اکینوکاندین‌ها** (فقط برای مصرف تزریقی)، درمان دارویی بیماری‌های قارچی متحول شده است. این عوامل جدید در این گروه‌ها عرضه‌کننده درمانی اختصاصی‌تر و کمتر سمی در بیمارانی با عفونت‌های قارچی سیستمیک شدید نسبت به داروهای قدیمی‌تر مانند آمفوتریسین B هستند. درمان ترکیبی دوباره مورد توجه واقع شده و فرمولاسیون‌های جدید داروهای قدیمی در دسترس قرار گرفته‌اند. متأسفانه ظهور ارگانیسم‌های مقاوم به آزول و افزایش تعداد بیماران در معرض خطر عفونت‌های قارچی، چالش‌های جدیدی را پیش رو آورده است.

داروهای ضد قارچی کنونی به چند دسته تقسیم می‌شوند: داروهای سیستمیک (خوراکی یا تزریقی) برای عفونت‌های سیستمیک، داروهای خوراکی برای عفونت‌های مخاطی - پوستی و داروهای موضعی جهت عفونت‌های مخاطی - پوستی.

■ داروهای ضد قارچی سیستمیک برای عفونت‌های سیستمیک

آمفوتریسین B

آمفوتریسین A و B، آنتی‌بیوتیک‌های ضد قارچی هستند که توسط استرپتومایسیس ندوسوس[1] تولید می‌شوند. آمفوتریسین A کاربرد بالینی ندارد.

1- Streptomyces nodosus

جدول ۱-۴۸ ویژگی‌های آمفوتریسین B معمولی و برخی فرمولاسیون‌های لیپیدی آن[۱]

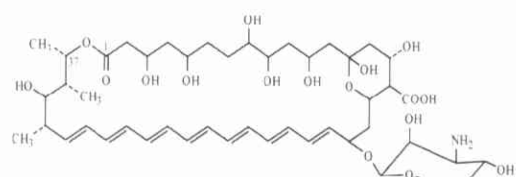
دارو	شکل فیزیکی	دوزاژ (mg/kg/d)	C_{max}	کلیرانس	عوارض کلیوی	عوارض انفوزیونی	هزینه روزانه دارو (به دلار آمریکا)
فرمولاسیون معمولی	میسل[1]	۱	–	–	–	–	۲۴
فونگیزون							
فرمولاسیون‌های لیپیدی							
آمبیزوم[2]	کره	۵-۳	↑	↓	↓	↓	۱۳۰۰
آمفوتک[3]	دیسک	۵	↓	↑	↓	↑ (؟)	۶۶۰
ابلست[4]	نوار	۵	↓	↑	↓	↓ (؟)	۵۷۰

۱. تغییرات C_{max} (غلظت پیک پلاسمایی)، کلیرانس، عوارض کلیوی و عوارض انفوزیونی با آمفوتریسین B معمولی مقایسه و بیان شده است.

1. Misselle ; 2. Ambisome ; 3. Amphotec ; 4. Abelcet

شیمی و فارماکوکینتیک

آمفوتریسین B[۱]، ماکرولید آمفوتر پلی‌ان (پلی‌ان = محتوی تعداد زیادی باند دوگانه، ماکرولید = محتوی یک حلقهٔ لاکتونی بزرگ با ۱۲ یا تعداد بیشتری اتم) است. تقریباً در آب غیرمحلول است و بنابراین برای تزریق وریدی به صورت سوسپانسیونی از آمفوتریسین B و سدیم دزوکسی کولات، تهیه می‌شود. در چندین فرمولاسیون جدید که آمفوتریسین B به صورت یک سیستم پیوسته با لیپید بسته‌بندی می‌شود عرضه شده است. (جدول ۱-۴۸، کادر آمفوتریسین B لیپوزومی).



Amphotericin B

این دارو به مقدار ناچیز از دستگاه گوارشی جذب می‌شود. بنابراین آمفوتریسین B خوراکی تنها روی قارچ‌هایی که در داخل مجرای دستگاه گوارش باشند، مؤثر است و نمی‌تواند برای درمان عفونت‌های سیستمیک استفاده شود. تزریق‌وریدی ۰/۶mg/kg/d آمفوتریسین B سطوح خونی میانگینی حدود ۰/۳-۱mcg/mL ایجاد می‌کند، بیش از ۹۰٪ دارو به پروتئین‌های سرم متصل می‌شود. بیشتر دارو متابولیزه می‌شود، با این حال مقداری از آن به‌طور آهسته در بازه زمانی چند روزه به ادرار ترشح می‌شود. نیمه عمر سرمی دارو نزدیک به ۱۵ روز است. اختلالات کبدی، کلیوی و دیالیز تأثیر کمی روی غلظت‌های آن دارند و بنابراین درصورت وجود این موارد به تنظیم دوز نیازی نیست. دارو در بیشتر بافت‌ها به‌میزان زیادی پخش می‌شود، امّا فقط ۳-۲٪ سطح خونی آن به مایع مغزی نخاعی نفوذ می‌کند و بنابراین گهگاه برای درمان برخی انواع مننژیت قارچی استفاده می‌شود.

مکانیسم عمل و مقاومت

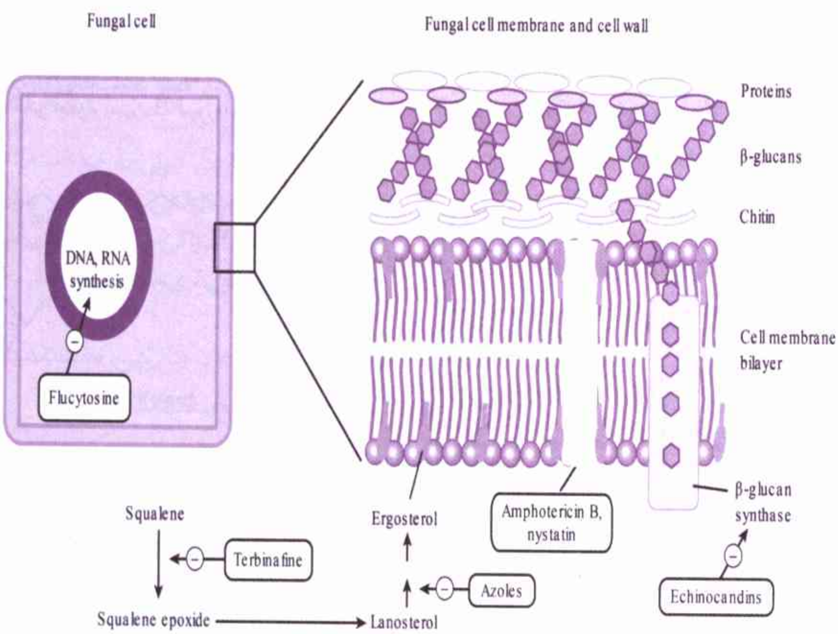
آمفوتریسین B دارای اثر قارچ‌کش[۲] انتخابی است، به این دلیل که می‌تواند بین ترکیب لیپیدی قارچ و غشای سلول‌های پستانداران تمایز قائل شود. **ارگوسترول**، استرول غشایی است که در سلول‌های بسیاری قارچ‌ها وجود دارد، در حالی که استرول غالب در غشای سلول‌های باکتری‌ها و انسان **کلسترول** است. آمفوتریسین B با اتصال به ارگوسترول و ایجاد کانال‌های (pore) همراه با آمفوتریسین B در غشای سلول، نفوذپذیری سلول را تغییر می‌دهد (شکل ۱-۴۸). به لحاظ شیمیایی، این طور پیشنهاد شده است که آمفوتریسین B از سمتی که غنی از باند دوگانه است بِه لیپیدها (ارگوسترول) و از سمتی که حاوی گروه‌های هیدروکسیل است به مولکول‌های آب متصل می‌شود. این خاصیت آمفوتری تشکیل این گونه کانال‌ها را با مولکول‌های آمفوتر تسهیل می‌کند؛ به طوری‌که بخش لیپوفیل ترکیب در بیرون و اطراف کانال و ناحیهٔ هیدروفیل (آب دوست) آن در داخل کانال قرار می‌گیرد. وجود این کانال سبب نشت یون‌ها و ماکرومولکول‌های داخل سلولی و سرانجام مرگ سلول می‌شود.

1- Amphotericin B 2- Fungicidal

آمفوتریسین B لیپوزومی

درمان با آمفوتریسین B اغلب به علت عوارض آن، به‌ویژه اختلال کلیوی مربوطه دارای محدودیت است. این مشکل منجر به تولید فرمولاسیون لیپیدی دارو شده است، با این فرضیه که داروی متصل با لیپید، کمتر به غشاهای لیپیدی پستانداران متصل می‌شود و بنابراین دوزهای مورد استفاده دارو اثر بیشتر و عوارض کمتری خواهد داشت. برخلاف تنها شکل قبلی داروی موجود در بازار که سوسپانسیون کلوئیدی بود، اکنون دارو به فرم بسته‌بندی‌های لیپوزومی آمفوتریسین در دسترس است که در آن داروی فعال به فرم متصل به لیپید موجود است. در این شکل عرضه، دارو با میزان تمایلی مابین میزان تمایل به ارگوسترول قارچی و کلسترول انسانی به لیپید موجود در فرمولاسیون متصل می‌شود. لیپید حامل به عنوان یک مخزن ذخیره‌ای آمفوتریسین عمل می‌کند و سبب کاهش اتصالات غیراختصاصی دارو به غشای سلولی انسان می‌شود. این گونه اتصال سبب کم‌شدن عوارض بدون تغییر منفی در کارایی دارو شده و به ما اجازهٔ استفاده از دوزهای بالاتر را می‌دهد. علاوه بر این برخی قارچ‌ها، محتوی لیپاز هستند و خود باعث آزادشدن مستقیم آمفوتریسین B آزاد در محل عفونت می‌شوند.

در حال حاضر سه نوع از این فرمولاسیون‌ها در دسترس است که هر کدام ویژگی‌های فارماکولوژیک متفاوتی دارند (جدول ۱-۴۸ را ملاحظه کنید). اگرچه کارآزمایی‌های بالینی هر کدام از این ترکیبات عوارض کلیوی و وابسته انفوزیونی مختلفی را در مقایسه با آمفوتریسین B معمولی ذکر کرده‌اند، امّا هیچ تحقیقی که این فرمولاسیون‌های مختلف را با یکدیگر مقایسه کرده باشد وجود ندارد. مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که در بهترین وضعیت، اثربخشی بالینی فرمولاسیون‌های لیپیدی فقط بهبود متوسطی نسبت به آمفوتریسین B معمولی ایجاد می‌کند. به این دلیل که محصولات لیپیدی این دارو بسیار گران‌تر هستند، استفاده از آنها، فقط در بیمارانی که عدم تحمل به آمفوتریسین B معمولی دارند یا این که به آن پاسخ نمی‌دهند، محدود شده است.



شکل ۱-۴۸. اهداف داروهای ضد قارچی. غیر از فلوسیتوزین (و شاید گریزئوفولوین، که نشان داده نشده است)، تمام داروهای ضد قارچی در دسترس، غشاء سلولی قارچ یا دیوارهٔ سلولی را هدف قرار می‌دهند.

البته قسمتی از دارو به استرول‌های غشایی متصل می‌شود که احتمالاً عوارض دارو نیز ناشی از همان بخش است. مقاومت به این دارو نیز در صورت ایجاد اختلال در اتصال به ارگوسترول به دلیل کاهش غلظت ارگوسترول غشا یا توسط تغییر مولکول استرول هدف و کاهش میل ترکیبی دارو با آن، می‌تواند رخ بدهد.

فعالیت ضد قارچی و کاربردهای بالینی

همچنان آمفوتریسین B دارویی با وسیع‌ترین طیف عمل ضد قارچ محسوب می‌شود. این دارو علیه مخمرهایی که از لحاظ بالینی با اهمیت هستند مانند کاندیدا آلبیکنس[1] و کریپتوکوکوس نئوفورمانس[2]؛ ارگانیسم‌های دخیل در مایکوزهای[3] آندمیک از جمله هیستوپلاسما کپسولاتوم، بلاستومایسس درماتیتید[4] و کوکسیدیوئیدیس ایمیتیس[5] و کپک‌های پاتوژن از قبیل آسپرژیلوس فومیگاتوس[6] و موکور مایکوز[7] فعال است. بعضی ارگانیسم‌های قارچی مانند کاندیدا لوسیتانیه[8] و پسودو الشریا بوئیدی[9] به‌طور ذاتی به آمفوتریسین B مقاوم هستند.

آمفوتریسین B، با داشتن طیف فعالیت و خاصیت قارچ‌کشی وسیع، تقریباً برای تمام عفونت‌های قارچی تهدیدکنندهٔ حیات ترکیبی مفید محسوب می‌شود، اگرچه ترکیبات جدیدتر با عوارض کمتر برای بسیاری از موارد در حال جایگزینی با این دارو هستند. معمولاً آمفوتریسین B به عنوان رژیم القایی اولیه به منظور کاهش سریع قارچ‌ها به‌کار می‌رود و سپس با یکی از داروهای جدیدتر آزول (در کادر زیر آمده است) برای درمان طولانی‌تر و یا جلوگیری از عود، جایگزین می‌شود. چنین شروعی برای درمان، به خصوص برای بیماران دچار سرکوب ایمنی و مبتلایان به پنومونی‌های قارچی شدید، مننژیت‌های کریپتوکوکی حاد، یا عفونت‌های منتشر با یکی از عفونت‌های قارچی تک‌گیر مثل هیستوپلاسموز یا کوکسیدیوایدومایکوز اهمیت دارد. به محض ایجاد نخستین پاسخ بالینی در بیمار درمان نگهدارنده با یک آزول ادامه پیدا می‌کند. برای بیمارانی که در معرض خطر بالای عود قرار دارند، درمان ممکن است برای تمامی طول زندگی ادامه داشته باشد. برای درمان عفونت‌های سیستمیک قارچی، انفوزیون وریدی آهستهٔ ۰/۵-۱mg/kg/d آمفوتریسین B تجویز می‌شود. به دلیل مشکلات موجود در دسترسی دائم به مایع مغزی نخاعی، درمان اینتراتکال مننژیت قارچی قابل تحمل نیست. بنابراین این نوع درمان با آمفوتریسین B به طور گسترده‌ای با سایر درمان‌ها جایگزین شده است و فقط در مواردی که عفونت قارچی سیستم عصبی مرکزی به سایر داروهای دیگر پاسخ ندهد، استفاده می‌شود.

تجویز موضعی آمفوتریسین B موفقیت‌آمیز بوده است. کراتیت و زخم‌های قارچی قرنیه با استفاده از قطره‌های موضعی و یا تزریقات مستقیم دارو به زیر ملتحمه درمان می‌شوند. آرتریت قارچی با تزریق کمکی مستقیم موضعی به داخل مفاصل درمان می‌شود. استفاده از آمفوتریسین B، در شستشوی مثانه به درمان کاندیدوری کمک می‌کند، بدون این که عوارض سیستمیک مشخصی ایجاد شود.

عوارض جانبی

عوارض آمفوتریسین B به دو دستهٔ بزرگ قابل تقسیم است: ۱) واکنش‌های فوری به انفوزیون دارو و ۲) واکنش‌هایی که کمی آهسته‌تر بروز می‌کنند.

A. سمیت وابسته به انفوزیون

واکنش‌های وابسته به انفوزیون (برای انفوزیون تمام داروها) تقریباً یکسان و شامل تب، لرز، اسپاسم‌های عضلانی، استفراغ، سردرد و کاهش فشارخون است. این واکنش‌ها را می‌توان با کاهش سرعت انفوزیون یا کاهش دوز روزانه تخفیف داد. تجویز تب‌برها، آنتی‌هیستامین‌ها یا کورتیکواستروئیدها قبل از شروع درمان می‌تواند مفید باشد. بسیاری از پزشکان در زمان شروع درمان ابتدا از دوز آزمایشی یک میلی‌گرمی به صورت وریدی برای برآورد شدت واکنش‌ها استفاده می‌کنند که نتیجهٔ آن برای رژیم دوزدهی اولیه و اتخاذ استراتژی دارویی مناسب پیش از درمان مفید خواهد بود.

B. سمیت تجمعی[10]

آسیب کلیوی مشخص‌ترین عارضه است. تقریباً در تمام بیماران درمان شده با دوزهای قابل توجه بالینی آمفوتریسین، اختلال کلیوی مشاهده می‌شود. میزان آزوتمی[11] متغیر بوده و اغلب در طول درمان به صورت پایدار وجود دارد و گاهی آن قدر می‌تواند شدید باشد که بیمار مجبور به دیالیز می‌شود. یک مشکل قابل برگشت، کاهش خونرسانی به کلیه است که حاکی از یک اختلال پیش کلیوی است. مشکل غیرقابل برگشت ناشی از مصرف این دارو آسیب توبولی کلیه و سپس اختلال در عملکرد کلیه است. سمیت کلیوی غیرقابل برگشت در اثر مصرف آمفوتریسین، اغلب

1- Candida albicans
2- Cryptococcus neoformans
3- Mycoses
4- Blastomyces deramatitidis
5- Coccidioides immitis
6- Aspergillus fumigatus
7- Mucor
8- Candida lusitaniae
9- Pseudallescheria boydii
10- Cumulative toxicity
11- Azotemia

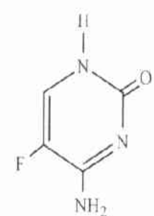
در مصرف طولانی مدت دارو (دوز تجمعی دارو بیشتر از ۴g) بروز می‌کند. عوارض کلیوی اغلب به صورت اسیدوز توبولی کلیوی و دفع شدید سدیم و پتاسیم خود را نشان می‌دهد. شواهدی وجود دارد که آسیب پیش کلیوی می‌تواند با بالارفتن سدیم[1] کمتر شود و به همین لحاظ اغلب انفوزیون سرم نرمال با دوزهای روزانهٔ آمفوتریسین B انجام می‌شود.

در طول درمان گاهی آزمون‌های عملکرد کبد، غیرعادی می‌شوند که نشان‌دهندهٔ درجهٔ متفاوتی از آنمی ناشی از کاهش تولید اریتروپویتین از سلول‌های آسیب دیده توبول‌های کلیه است. پس از درمان اینتراتکال با این دارو ممکن است تشنج و ورم شیمیایی پردهٔ عنکبوتیه[2] بروز کند که اغلب با عوارض جدی عصبی همراه است.

فلوسیتوزین

شیمی و فارماکوکینتیک

فلوسیتوزین[3] (5-FC)، در سال ۱۹۵۷ طی تحقیقات برای یافتن یک داروی ضد سرطان، کشف شد. گرچه این دارو فاقد خاصیت ضدسرطانی بود، امّا معلوم شد که داروی ضدقارچی قوی است. فلوسیتوزین یک آنالوگ پیریمیدین محلول در آب و مشابه ترکیب فلوراوراسیل[4] (5-FU) است که در شیمی‌درمانی استفاده می‌شود. طیف عمل آن کمی از آمفوتریسین B محدودتر است.



Flucytosine

این دارو در حال حاضر تنها به صورت خوراکی در ایالات متحده در دسترس است. دوزاژ آن برای بیمارانی که عملکرد کلیه آنها طبیعی باشد، ۱۵۰mg/kg/d–۱۰۰ است. جذب بسیار خوبی دارد (بیش از ۹۰٪) و در سرم ۲–۱ ساعت پس از مصرف خوراکی به حداکثر غلظت خود می‌رسد. میزان بسیار کمی به پروتئین متصل می‌شود و به خوبی در تمام مایعات بدن از جمله مایع مغزی نخاعی نفوذ می‌کند. با فیلتراسیون گلومرولی از بدن پاک می‌شود. نیمه عمر آن ۴–۳ ساعت است و پس از همودیالیز در بدن باقی می‌ماند. در صورت وجود اختلال کلیوی مقدار آن به سرعت بالا می‌رود که می‌تواند عارضه ایجاد کند. احتمال بروز عارضه در بیماران مبتلا به ایدز و افراد دچار نارسایی کلیه بیشتر است. حداکثر غلظت‌های سرمی باید به طور منظم در بیماران دچار نارسایی کلیه اندازه‌گیری شود و بین ۵۰ تا ۱۰۰mcg/mL حفظ شود.

مکانیسم عمل و مقاومت

این دارو از راه آنزیم سیتوزین پرمئاز[5]، سلول‌های قارچی برداشته می‌شود. در داخل سلول ابتدا به 5-FU و سپس به ۵-فلورواکسی‌یوریدین مونوفسفات (FdUMP) و فلورواوریدین - تری‌فسفات (FUTP) تبدیل می‌شود که به ترتیب مهارکنندهٔ سنتز DNA و RNA هستند (شکل ۱–۴۸). سلول‌های انسانی نمی‌توانند داروی اصلی را به متابولیت‌های فعال تبدیل کنند، که نتیجه آن بروز سمیت انتخابی است.

سینرژی این دارو با آمفوتریسین B در محیط آزمایشگاه و بدن موجود زنده ثابت شده است. این اثر می‌تواند ناشی از افزایش نفوذ فلوسیتوزین از غشای سلول‌های آسیب دیده قارچ با آمفوتریسین B باشد. هم چنین در این محیط آزمایشگاه نیز اثر سینرژی با داروهای آزول دیده شده، امّا مکانیسم آن مشخص نیست.

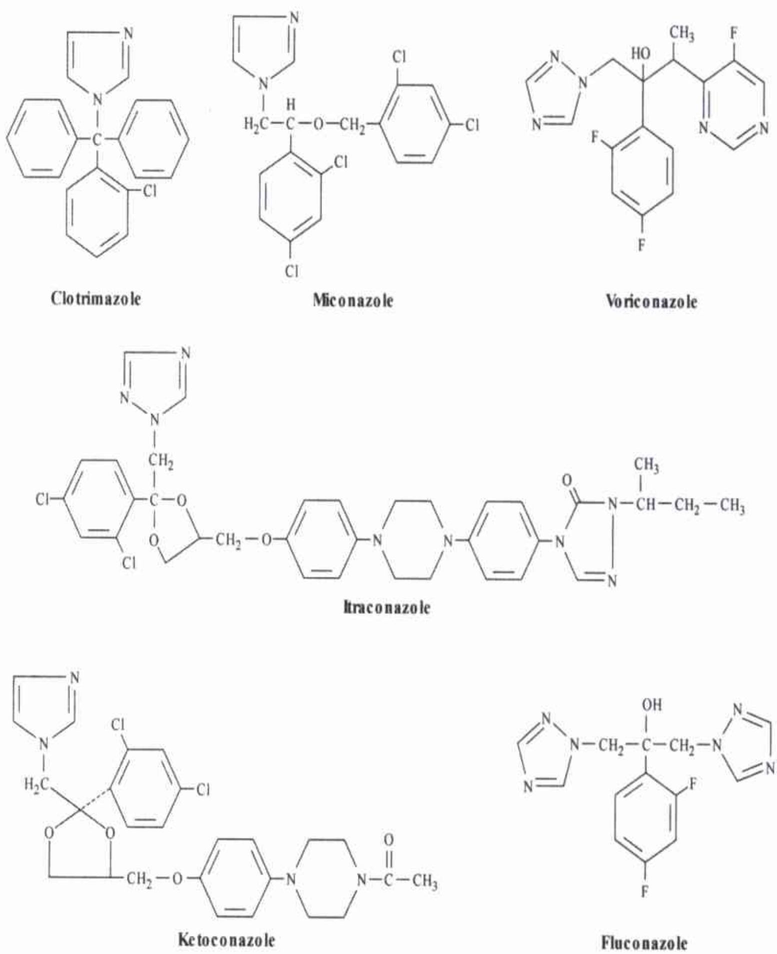
تصور می‌شود که مقاومت به این دارو به واسطهٔ تغییر در متابولیسم فلوسیتوزین باشد و در میان نخستین موارد ایزوله خیلی شایع نیست، امّا در صورت درمان تک دارویی به سرعت گسترش پیدا می‌کند.

کاربردهای بالینی و عوارض جانبی

طیف فعالیت فلوسیتوزین محدود به کریپتوکوکوس نئوفورمانس، برخی گونه‌های کاندیدا و کپک‌های دماتیاسئوس[6] است که سبب کروموبلاستومایکوز[7] می‌شوند، است. به دلیل جلوگیری از ایجاد مقاومت ثانویه و نیز اثر سینرژی اثبات شده آن با داروهای دیگر، به صورت تنها به کار نمی‌رود. در حال حاضر، در سطح بالینی به صورت ترکیب با آمفوتریسین B برای درمان مننژیت کریپتوکوکی یا با ایتراکونازول برای کروموبلاستومایکوز استفاده می‌شود.

اثرات نامطلوب این دارو ناشی از متابولیسم آن (احتمالاً با فلور روده) به ترکیب ضدسرطانی سمی فلوراوراسیل است. عوارض مغز استخوان به همراه آنمی، لکوپنی و ترومبوسیتوپنی

1- Sodium loading
2- Chemical arachnoiditis
3- Flucytosine
4- Fluorouracil
5- Cytosine permease
6- Dematiaceous
7- Chromoblastomycosis



شکل ۲-۴۸. فرمول‌های ساختاری برخی آزول‌های ضد قارچ.

شایع‌ترین اثرات جانبی دارو هستند که گاهی با احتمال کمتر اختلال در آنزیم‌های کبدی نیز رخ می‌دهد. گاهی نوعی انتروکولیت سمی بروز می‌کند. به نظر می‌رسد که این دارو پنجره درمانی باریکی دارد؛ در دوزهای بالاتر دارو خطر بروز عوارض زیاد می‌شود و در غلظت‌های کمتر از حد درمان نیز به سرعت مقاومت ایجاد می‌شود. اندازه‌گیری غلظت دارو می‌تواند در کاهش وقوع عوارض، به ویژه زمانی که دارو در ترکیب با یک داروی نفروتوکسیک مانند آمفوتریسین B تجویز می‌شود، مفید باشد.

آزول‌ها

شیمی و فارماکوکینتیک

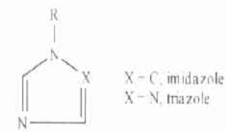
ترکیباتی صناعی هستند که بر اساس تعداد اتم‌های نیتروژن موجود در حلقهٔ پنج‌تایی آزول[1] خود در یکی از دو گروه ایمیدازول[2] یا تری‌آزول[3]، قرار می‌گیرند. ایمیدازول‌ها شامل کتوکونازول[4]، میکونازول[5] و کلوتریمازول[6] (شکل ۲-۴۸) هستند. درحال‌حاضر دو داروی اخیر فقط به‌صورت موضعی تجویز

1- Azoles
2- Imidazole
3- Triazole
4- Ketoconazole
5- Miconazole
6- Clotrimazole

جدول ۲-۴۸ خصوصیات فارماکولوژیک چهار داروی آزولی سیستمیک

	حلالیت در آب	جذب	نسبت غلظت (CSF به سرم)	نیمه‌عمر (ساعت)	پاکسازی	فرمولاسیون
کتوکونازول	پایین	متغیر	< ۰/۱	۱۰-۷	کبدی	خوراکی
ایتراکونازول	پایین	متغیر	< ۰/۰۱	۴۲-۲۴	کبدی	خوراکی، وریدی
فلوکونازول	بالا	بالا	> ۰/۷	۳۱-۲۲	کلیوی	خوراکی، وریدی
وری‌کونازول	بالا	بالا	—	۶	کبدی	خوراکی، وریدی
پوزاکونازول	پایین	بالا	—	۲۵	کبدی	خوراکی

می‌شوند. تری‌آزول‌ها شامل ایتراکونازول[1]، فلوکونازول[2]، وری‌کونازول[3] و پوزاکونازول[4] است.



Azole nucleus

فارماکولوژی هر کدام از آزول‌ها منحصر به فرد بوده و همین ویژگی سبب برخی تفاوت‌ها در کاربرد بالینی آنها شده است. در جدول ۲-۴۸ تفاوت‌های موجود بین پنج آزول به صورت خلاصه بیان شده است.

مکانیسم عمل و مقاومت

خاصیت ضدقارچی داروهای آزولی از کاهش سنتز ارگوسترول با مهار آنزیم‌های سیتوکرومی P450 ناشی می‌شود (شکل ۱-۴۸). سمیت انتخابی داروهای آزول از تمایل بیشتر آنها به آنزیم‌های سیتوکروم P450 قارچی نسبت به‌نوع انسانی ناشی می‌شود. ایمیدازول‌ها نسبت به تری‌آزول‌ها کمتر انتخابی هستند که همین مسئله سبب ایجاد واکنش‌ها و اثرات جانبی بیشتر نسبت به آنها می‌شود.

مقاومت به آزول‌ها با چندین مکانیسم صورت می‌گیرد. مقاومت به این داروها نادر است، اما تعداد سویه‌های مقاوم گزارش شده در حال افزایش است که شاید استفاده زیاد از این داروها برای پروفیلاکسی و درمان، سبب انتخاب ارگانیسم‌های مقاوم به دارو شده است.

کاربردهای بالینی، عوارض جانبی و تداخلات دارویی

طیف اثر درمانی داروهای آزول وسیع و گونه‌های بسیار کاندیدا، کریپتوکوکوس نئوفورمنس، قارچ‌های آندمیک (بلاستومایکوز، کوکسیدئیوئیدمایکوز، هیستوپلاسموز)، درماتوفیت‌ها و در مورد ایتراکونازول و وری‌کونازول حتی عفونت‌های آسپرژیلوسی را نیز در بر می‌گیرد. این دو همچنین در درمان ارگانیسم‌هایی با مقاومت ذاتی مانند سودالشریابوئیدی نیز مفیدند.

ترکیبات آزولی به‌طور نسبی فاقد عارضه هستند. شایع‌ترین واکنش نامطلوب به آنها یک ناراحتی نسبتاً خفیف گوارشی است. تمام آزول‌ها سبب به هم ریختگی آنزیم‌های کبدی و به‌ندرت سبب هپاتیت بالینی می‌شوند. اثرات نامطلوب اختصاصی برای هر کدام در زیر بیان شده است.

تمام آزول‌ها، تا حدی روی آنزیم‌های سیستم سیتوکروم P450 اثر داشته و لذا مستعد بروز تداخلات دارویی هستند و بارزترین واکنش‌های مربوطه در زیر بحث می‌شوند.

کتوکونازول

نخستین آزولی است که به صورت خوراکی استفاده شده است. تفاوت آنها با تری‌آزول‌ها در تمایل بیشتر به مهار آنزیم‌های سیتوکرومی P450 در پستانداران است، زیرا نسبت به تری‌آزول‌ها که جدیدتر هستند، خاصیت انتخابی کمتری جهت سیتوکروم P450 قارچ دارند. به همین دلیل در آمریکا از کتوکونازول سیستمیک استفاده بالینی نمی‌شود و در اینجا نیز به جزئیات آن نمی‌پردازیم. کاربرد آن در درمان بیماری‌های پوستی (استفاده درماتولوژیک)، در فصل ۶۱ بیان خواهد شد.

ایتراکونازول

فرمولاسیون‌های خوراکی و تزریقی وریدی آن در دسترس است که با دوزاژ ۱۰۰-۴۰۰mg/dL مصرف می‌شود. جذب دارو با غذا و pH پایین معده زیاد می‌شود. مانند سایر آزول‌های محلول در چربی با آنزیم‌های میکروزومی کبد تداخل[5] نشان می‌دهد، امّا میزان آن کمتر از کتوکونازول است. یک تداخل مهم دارویی

1- Itraconazole
2- Fluconazole
3- Voriconazole
4- Posaconazole
5- Interaction

کاهش فراهمی‌زیستی ایتراکونازول در مصرف همزمان با ریفامیسین‌ها (ریفامپین، ریفابوتین، ریفاپنتین) است. ایتراکونازول روی سنتز استروئید در پستانداران اثری ندارد و اثر آن بر متابولیسم داروهایی که از طریق کبد پاک می‌شوند، خیلی کمتر از کتوکونازول است. کتوکونازول با این که اثر ضد قارچی قدرتمندی دارد، امّا اثربخشی آن با کاهش فراهمی‌زیستی‌اش محدود می‌شود. فرمولاسیون‌های جدیدتر از سیکلودکستران به عنوان مولکول حاملی برای افزایش حلالیت و فراهمی‌زیستی استفاده می‌شوند. همانند کتوکونازول، ایتراکونازول نیز نفوذ ضعیفی به مایع مغزی نخاعی دارد. ایتراکونازول آزول برگزیده برای درمان بیماری‌های ناشی از قارچ‌های دو شکلی[1]، هیستوپلاسما، بلاستومایسیس و اسپوروتریکس[2] است. ایتراکونازول علیه گونه‌های آسپرژیلوس فعال است، امّا در این مورد استفاده از وری‌کونازول جایگزین آن شده است. ایتراکونازول استفاده وسیعی در درمان درماتوفیتوز و اونکومیکوز[3] دارد.

فلوکونازول

دارای درجه بالایی از حلالیت در آب و نفوذپذیری خوب به مایع مغزی نخاعی است. برخلاف کتوکونازول و ایتراکونازول، فراهمی‌زیستی فرم خوراکی آن بالا است. تداخلات دارویی در آن بسیار کمتر شایع است، زیرا این دارو در بین تمام آزول‌ها، کمترین اثر را بر آنزیم‌های میکروزومی کبد دارد. به دلیل تداخلات کمتر با آنزیم‌های کبدی و تحمل گوارشی بهتر، در بین آزول‌ها از بالاترین شاخص استفادهٔ بالینی برخوردار است و بنابراین در درمان انواع مختلفی از عفونت‌های خارجی کاربرد دارد. دارو در فرمولاسیون‌های خوراکی و وریدی موجود است و با دوزاژ ۸۰۰–۱۰۰mg/d استفاده می‌شود.

این دارو آزول برگزیده‌ای برای درمان پروفیلاکسی ثانویه به مننژیت کریپتوکوکی است. نشان داده شده که اثر فلوکونازول وریدی در درمان کاندیدمی در بیماران ICU با شمارش سلول‌های خونی[4] طبیعی معادل آمفوتریسین B است. فلوکونازول، پراستفاده‌ترین دارو برای درمان کاندیدیازیس مخاطی پوستی است. فعالیت آن علیه قارچ‌های دو شکلی محدود به بیماری کوکسیدیوئیدال و برخی مننژیت‌های خاص است که در آن دوزهای بالای کتوکونازول اغلب نیاز به آمفوتریسین B اینتراتکال را برطرف می‌کند. فلوکونازول علیه آسپرژیلوس یا دیگر قارچ‌های رشته‌ای[5] فعال نیست.

ثابت شده است که استفادهٔ پیشگیرانه از فلوکونازول برای کاهش بیماری قارچی در گیرندگان پیوند مغز استخوان و بیماران ایدزی مفید است، امّا ظهور قارچ‌های مقاوم به آن سبب ایجاد نگرانی‌هایی برای چنین مصارفی شده است.

وری‌کونازول

وری‌کونازول در فرمولاسیون‌های خوراکی و وریدی موجود است. دوزاژ توصیه شده برای آن ۴۰۰mg/dL است. این دارو به صورت خوراکی به خوبی و با فراهمی‌زیستی بیش از ۹۰٪ جذب می‌شود و نسبت به ایتراکونازول کمتر به پروتئین اتصال می‌یابد. بیشتر متابولیسم آن در کبد انجام می‌شود. وُری‌کونازول از نظر بالینی یک مهارکننده سیتوکروم CYP3A4 پستانداران است. در نتیجه کاهش دوز برخی داروها مانند سیکلوسپورین، تاکرولیموس و مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، هنگام تجویز وری‌کونازول، ضروری است. عوارض ناشی از آن شامل بثورات و افزایش آنزیم‌های کبد است. اختلالات بینایی شایع هستند و تا ۳۰ درصد بیماران دریافت‌کنندهٔ وری‌کونازول وریدی، چنین اختلالاتی را تجربه می‌کنند. این اختلالات شامل تاری و تغییر در دید رنگی یا روشنایی دید است. این تغییرات عملکرد بینایی، اغلب بلافاصله پس از مصرف یک دوزدارو رخ می‌دهند و در عرض ۳۰ دقیقه نیز رفع می‌شوند. درماتیت حساس به نور در بیمارانی که درمان خوراکی مزمن دریافت می‌کنند، به‌صورت شایع دیده می‌شود.

وری‌کونازول از نظر طیف عمل، مشابه ایتراکونازول است و فعالیت بی‌نظیری علیه گونه‌های کاندیدا (شامل گونه‌های مقاوم به فلوکونازول از قبیل **C.krusei**) و قارچ‌های دوشکلی دارد. وری‌کونازول عوارض کمتری نسبت به آمفوتریسین B ایجاد می‌کند و درمان انتخابی برای آسپرژیلوزیس تهاجمی[6] است (کادر مننژیت قارچی یاتروژنیک را ببینید). اندازه‌گیری سطح وریکونازول خونی می‌تواند سمیت و کارآیی این دارو را به ویژه در افرادی که مشکلات سیستم ایمنی دارند پیش‌بینی کند. حداقل سطح درمانی بین ۱ تا ۵ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد.

پوزاکونازول

پوزاکونازول جدیدترین تریازول است که در آمریکا اجازه مصرف پیدا کرده است. این دارو فقط به صورت فورمولاسیون خوراکی مایع در دسترس بوده و با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم در روز، در دو یا سه

1- Dimorphic
2- Sporothrix
3- Onchomycosis
4- Blood cell count
5- Filamentous
6- Invasive aspergillosis

منتزیت قارچی یاتروژنیک

در سپتامبر سال ۲۰۱۲، مرکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده آمریکا در آتلانتا گزارشاتی مبنی بر بروز مننژیت قارچی در بیمارانی که کورتیکوستروئید میتل پردنیزولون را به صورت تزریقی مصرف می‌کردند، را دریافت کرد. با بررسی‌های به عمل آمده نشان داده شده که یک شیوع آرتریت عفونی، عفونت‌های اطراف نخاعی و مننژیت ناشی از قارچ محیطی به همراه آلودگی با قارچ اکسروهیلوم روستراتوم از این افراد جداسازی شد. بررسی‌ها نشان داد که داروی میتل پردنیزولون به واسطه همین قارچ‌های محیطی در هنگام تولید در کارخانه سازنده در نیوانگلند آلوده شده بود. داروی میتل پردنیزولون معمولاً در بیماران با مشکلات مفصلی با کمردرد تجویز می‌شود و بیماران دریافت‌کننده این دارو نه تنها به واسطه آلودگی این دارو با قارچ دچار عفونت قارچی می‌شدند بلکه سیستم ایمنی طبیعی این افراد نیز توسط این دارو که خود سرکوبگر سیستم ایمنی بود، نیز تضعیف می‌شد. در حالیکه بررسی‌ها ادامه داشت از نوامبر سال ۲۰۱۳ بیش از ۷۵۰ مورد از عفونت‌های قارچی در بیش از ۲۰ ایالت مشاهده شدند که ۶۰ مورد آن به مرگ انجامید. درمان این عفونت‌ها در حال چالش بوده و مرکز کنترل بیماری‌ها مصرف وریدی وریکونازول را به عنوان خط اول درمان به علاوه آمفوتریسین B لیپوزومی در موارد عفونت شدید توصیه می‌کند.

دوز جداگانه مصرف می‌شود. در صورت مصرف به همراه غذای خیلی چرب، جذب آن افزایش می‌یابد. یک شکل از فرآورده وریدی و قرص پوساکونازول با فراهمی‌زیستی بالا در کارآزمایی‌های بالینی مورد ارزیابی قرار گرفته است. پوزاکونازول به سرعت در بافت‌ها توزیع می‌گردد که باعث سطوح بافتی زیاد و سطوح خونی نسبتاً کم می‌گردد. تغییرات واضحی گزارش نشده ولی تداخل دارویی با سطوح افزایش یافته سوبستراهای سیتوکروم P3A4 مانند تاکرولیموس و سیکلوسپورین گزارش شده است.

پوزاکونازول وسیع‌الطیف‌ترین عضو خانواده آزول‌هاست که در مقابل بیشتر گونه‌های کاندیدا و آسپرژیلوس فعال است. این دارو تنها آزول با اثرات قابل توجه در مقابل عوامل موکورمایکوز است. دارو برای درمان نجات‌بخش علیه آسپرژیلوس مهاجم و پیشگیری از عفونت‌های قارچی در هنگام القای شیمی‌درمانی در لوسمی و برای پیوند مغز استخوان آلوژنیک با بیماری میزبان علیه پیوند، اجازهٔ مصرف دارد.

اکینوکاندین‌ها

شیمی و فارماکوکینتیک

جدیدترین گروه از داروهای ضدقارچی تولید شده هستند. دارای پپتیدهای حلقوی بزرگی هستند که به یک اسید چرب بلند زنجیره متصل است. در این گروه از داروهای ضد قارچ، سه داروی **کاسپوفونجین**[1]، **میکافونجین**[2] و **انیدولافونجین**[3] جواز تولید گرفته‌اند و چندین داروی دیگر هم در دست تحقیق هستند. این داروها علیه کاندیدا و آسپرژیلوس فعالند، ولی علیه کریپتوکوکوس نئوفورمانس یا عوامل زیگومایکوز و موکورمایکوز فعال نیستند.

اکینوکاندین‌ها[4]، تنها با فرمولاسیون داخل وریدی در دسترس قرار دارند. کاسپوفونجین به صورت دوز یکجای ۷۰ میلی‌گرمی و سپس ۵۰ میلی‌گرم روزانه تجویز می‌شود. این دارو در آب محلول بوده و به میزان بالایی به پروتئین متصل می‌شود. نیمه عمر آن ۱۱-۹ ساعت است و متابولیت‌هایش توسط کلیه و سیستم گوارش دفع می‌شوند. در موارد نارسایی شدید کبد، دوزاژ باید تنظیم شود. میکافونجین ویژگی‌هایی مشابه کاسپوفونجین دارد، اما نیمه عمر آن ۱۵-۱۱ ساعت است. دوزاژ مورد استفاده برای درمان کاندیدیازیس مری ۱۵۰mg/d، برای درمان کاندیدمی ۱۰۰ میلی‌گرم در روز و جهت پروفیلاکسی عفونت‌های قارچی ۵۰mg/d است. انیدولافونجین نیمه عمری در حدود ۴۸-۲۴ ساعت دارد. در کاندیدیازیس مری[5] به صورت وریدی ۱۰۰mg در روز اول و سپس ۵۰mg/d به مدت ۱۴ روز تجویز می‌شود. در کاندیدمی دوز بارگیری ۲۰۰ میلی‌گرمی، و به دنبال آن روزانه ۱۰۰mg از دارو حداقل به مدت ۱۴ روز پس از آخرین کشت خون مثبت توصیه می‌شود.

مکانیسم عمل

اکینوکاندین‌ها، روی دیوارهٔ سلولی قارچ اثر کرده و با مهار سنتز

1- Caspofungin
2- Micafungin
3- Anidulafungin
4- Echinocandins
5- Esophageal

پیوند (1-3) بتا گلوکان سبب تخریب دیواره و مرگ سلولی می‌شوند (شکل ۱–۴۸).

کاربردهای بالینی و عوارض جانبی

کاسپوفونجین به تازگی برای درمان عفونت‌های کاندیدایی منتشر و مخاطی ـ پوستی و همین طور درمان تجربی ضد قارچی در طول نوتروپنی تب‌دار[1] به تأیید رسیده و به صورت گسترده‌ای جایگزین آمفوتریسین B در مورد اخیر شده است. شایان ذکر است که کاسپوفونجین برای درمان آسپرژیلوزیس تهاجمی به عنوان تنها درمان نجات‌بخش در بیمارانی که به آمفوتریسین B پاسخ نداده‌اند استفاده می‌شود و به عنوان درمان اولیه نباید به کار برده شود. استفاده از میکافونجین، برای درمان کاندیدیازیس مخاطی پوستی، کاندیدمی و پروفیلاکسی عفونت‌های کاندیدایی در بیماران دریافت کنندهٔ پیوند مغز استخوان تأیید شده است. آنیدولافونجین برای درمان کاندیدیازیس مری و کاندیدیازیس تهاجمی از جمله کاندیدمی توصیه شده است. این داروها بسیار خوب تحمل می‌شوند، کمترین اثرات نامطلوب را روی دستگاه گوارش دارند و گرگرفتگی خیلی کم گزارش شده است. افزایش آنزیم‌های کبدی در تعدادی از بیماران که به‌طور همزمان از سیکلوسپورین نیز استفاده می‌کرده‌اند گزارش شده و بنابراین از مصرف همزمان این دو دارو باید خودداری کرد. میکافونجین، سبب افزایش سطح داروهای نیفدیپین، سیکلوسپورین و سیرولیموس[2] می‌شود. انیدولافونجین تداخلات دارویی مشخصی ندارد، امّا ممکن است در طول انفوزیون وریدی آن هیستامین ترشح شود.

■ داروهای ضدقارچی سیستمیک خوراکی جهت عفونت‌های مخاطی پوستی

گریزوفولوین[3]

داروی متوقف‌کنندهٔ رشد قارچ[4] و بسیار نامحلول مشتق شده از گونه‌های پنی‌سیلیوم است. این دارو تنها در درمان سیستمیک درماتوفیتوز (فصل ۶۱ را ببینید) کاربرد دارد. به شکل میکروکریستالی و با دوزاژ ۱g/d استفاده می‌شود. جذب آن با غذاهای چرب افزایش می‌یابد مکانیسم عمل آن در سطح سلولی مشخص نیست، امّااین دارو روی پوست‌های جدید و در محل اتصال آن‌ها به کراتینین تجمع پیدا می‌کند و سبب حفاظت پوست جدید در مقابل عفونت می‌شود. به علت اثرش که جلوگیری از عفونت ساختارهای پوستی جدید است، این دارو باید به مدت ۶–۲ هفته در عفونت‌های پوست و مو استفاده شود تا ساختارهای مقاوم جایگزین کراتینین آسیب دیده شوند. در مورد عفونت ناخن ممکن است برای رشد دوباره ناخن‌های جدید حفاظت شده با دارو، نیاز به ماهها درمان داشته باشیم، چرا که اغلب احتمال عود بیماری وجود دارد. اثرات جانبی شامل نوعی سندرم حساسیتی بسیار مشابه با بیماری سرم، هپاتیت و تداخل دارویی با وارفارین و فنوباربیتال است. استفاده از این دارو به طور گسترده با داروهای ضد قارچی جدیدتر از قبیل ایتراکونازول و تربینافین[5] جایگزین شده است.

تربینافین

آلیل آمین[6] سنتزی با فرمولاسیون خوراکی است. دوزاژ این دارو ۲۵۰mg/d است. در درمان درماتوفیتوز، به ویژه اونیکومایکوز (فصل ۶۱ را ببینید) کاربرد دارد. همانند گریزوفولوین دارویی کراتین دوست[7] است، اما برخلاف آن خاصیت قارچ‌کشی دارد. همانند داروهای آزولی در بیوسنتز ارگوسترول اختلال ایجاد می‌کند، امّا بیشتر از این که با سیستم P450 تداخل داشته باشد، سبب مهار آنزیم اسکوالن اپوکسیداز[8] می‌شود (شکل ۱–۴۸). این ویژگی سبب تجمع استرول اسکوالن می‌شود که برای ارگانیسم سمی است. روزانه یک قرص به مدت ۱۲ هفته تا بیش از ۹۰٪ سبب بهبود انیکومایکوز شده و از گریزوفولوین و یا ایتراکونازول مفیدتر است. اثرات جانبی نادر هستند و ممکن است ناراحتی اولیه گوارشی و سردرد بروز کند. به نظر می‌رسد که این دارو هیچ اثری روی سیستم P450 نداشته و لذا تداخلات دارویی خاصی هم با این دارو وجود ندارد.

■ درمان موضعی با ضد قارچ‌ها

نیستاتین

ماکرولید پلی‌انِ و بسیار مشابه آمفوتریسین B است. برای تزریق بسیار سمی است و تنها به صورت موضعی مصرف می‌شود. در حال حاضر به اشکال پماد، کرم، شیاف و سایر اشکال دیگر برای استفاده در پوست و غشاهای مخاطی در دسترس است. جذب بالایی از پوست، غشاهای مخاطی یا مسیر گوارشی ندارد، در

1- Febrile neutropenia
2- Sirolimus
3- Griseofuvin
4- Fungistatic
5- Terbinafine
6- Allylamine
7- Keratophilic
8- Squalene epoxidase

نتیجه عوارض کمی ایجاد می‌کند. به علت طعم ناخوشایند، مصرف خوراکی آن محدود است.

این دارو علیه بیشتر گونه‌های کاندیدا فعال است و شایع‌ترین داروی مورد استفاده برای سرکوب عفونت‌های موضعی کاندیدایی است. برخی کاربردهای دیگر شامل درمان برفک دهانی[۱] - حلقی، کاندیدیازیس واژنی و عفونت‌های کاندیدایی چین‌های پوست[۲] هستند.

آزول‌های موضعی

دو آزولی که بیشترین کاربرد را در درمان موضعی دارند کلوتریمازول و میکونازول هستند، البته چندین داروی دیگر نیز وجود دارند. هر دو اینها بدون نسخه به فروش می‌رسند و اغلب برای درمان کاندیدیازیس ولوواژینال به کار می‌روند. کلوتریمازول خوراکی برای درمان برفک به‌کار می‌رود و یک جایگزین با طعم خوشایند برای نیستاتین[۳] است. شکل کرم هر دو این داروها برای درمان عفونت‌های درماتوفیتی شامل کچلی بدن[۴]، کچلی پا[۵] کشاله ران[۶] مفید است. جذب این داروها خیلی کم و اثرات جانبی با آنها نادر هستند.

کتوکونازول به صورت شامپو و نوع موضعی نیز وجود داشته و برای درمان درماتیت سبورئیک[۷] مفید است. چندین آزول دیگر نیز برای درمان موضعی وجود دارند.

آلیل آمین‌های موضعی

تربینافین و نافتیفین[۸]، کرم‌های موضعی این گروه هستند (فصل ۶۱ را ببینید). هر دو برای درمان کچلی کشاله ران و بدن مؤثرند. این دو دارو در ایالات متحده با نسخه به فروش می‌رسند.

پاسخ مطالعه مورد

هایف غیردیواره‌ای چماقی شکل در نمونه کشت گرفته شده از این بیمار (در حین جراحی) بیانگر ریزوپوس (Rhizopus) یعنی یکی از عوامل موکور مایکوز است. درمان در این بیمار را بایستی با یک دوره طولانی‌مدت با آمفوتریسین B لیپوزومی و کاسپوفانجین آغاز نموده و سپس با درمان طولانی‌مدت سرکوب‌کننده با پوزاکونازول ادامه یابد.

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
Amphotericin B	
Parenteral:	
Conventional formulation	Generic, Amphocin, Fungizone
Lipid formulations	Abelcet, AmBisome, Amphotec
Topical:	Generic only
Anidulafungin	Eraxis
Butenafine	Mentax
Butoconazole	Gynazole-1, Mycelex-3
Caspofungin	Cancidas
Clotrimazole	Generic, Lotrimin, others
Econazole	Generic, Spectazole, Ecoza
Fluconazole	Generic, Diflucan
Flucytosine	Generic, Ancobon
Griseofulvin	Grifulvin, Grisactin, Fulvicin P/G
Itraconazole	Generic, Sporanox, Onmel
Ketoconazole	Generic, Nizoral, others
Micafungin	Mycamine
Miconazole	Oravig
Naftifine	Naftin
Natamycin	Natacyn
Nystatin	Generic, Mycostatin, others
Oxiconazole	Oxistat
Posaconazole	Noxafil
Sulconazole	Exelderm
Terbinafine	Generic, Lamisil, Terbinex
Terconazole	Generic, Terazol 3, Terazol 7
Tioconazole	Vagistat-1, Monistat 1
Tolnaftate	Generic, Aftate, Tinactin, others
Voriconazole	Generic, Vfend

1- Oropharyngeal thrush
2- Intertiginous candidal infections
3- Nistatin
4- Tinea corporis
5- Tinea pedis
6- Tinea cruris
7- Pityriasis versicolor
8- Naftifine

خلاصه: داروهای ضد قارچ

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیّت، تداخلات
ماکرولید پلی‌ان				
• آمفوتریسین B	تشکیل منافذ در غشاء قارچ (حاوی ارگوسترول) ولی نه در پستانداران (که غشاء حاوی کلسترول است)	از دست رفتن محتویات داخل سلول از راه منافذ، فونژیسید است. • طیف وسیع اثر	کاندیدمی لوکالیزه و سیستمیک •کریپتوکوکوس • هیستوپلاسما • بلاستومایسز •کوکسیدیوایدز • آسپرژیلوس	خوراکی، ولی جذب نمی‌شود • IV برای مصرف سیستمیک اینتراتکال برای منثریت قارچی • موضعی برای عفونت‌های چشمی و مثانه • مدت، روزها • سمیت: واکنش‌های تزریق، تخریب کلیوی. • تداخل‌ها: با سایر داروهای سمی کلیه اثر آنها جمع می‌شود.
• فورمولاسیون چربی: سمیت کمتر، دوزهای بالاتر می‌تواند به کار رود.				
آنالوگ پیریمیدین				
• فلوسیتوزین	تداخل با سنتز DNA و RNA به طور انتخابی در قارچ	اثرات سینرژیست با آمفوتریسین • سمیت سیستمیک در میزبان به دلیل اثرات DNA و RNA	عفونت‌های کریپتوکوکوس و کروموبلاستومایکوز	خوراکی • مدت: ساعت‌ها • دفع کلیوی • سمیت: سرکوب مغز استخوان
آزول‌ها				
• کتوکونازول	آنزیم‌های P450 را بلوک کرده و با سنتز ارگوسترول تداخل می‌کند	به ندرت انتخابی • تداخل با عملکرد P450 پستانداران	طیف وسیع ولی سمیت مصرف آن را به شکل موضعی محدود کرده است.	خوراکی، موضعی • سمیت و تداخل: تداخل با سنتز هورمون استروئیدی و فاز ۱ متابولیسم داروها
• ایتراکونازول	مانند کتوکونازول	بسیار انتخابی‌تر از کتوکونازول	طیف وسیع کاندیدا، کریپتوکوکوس، بلاستومایکوز، کوکسیدیوایدومایکوز، هیستوپلاسموز	خوراکی و IV • مدت: ۱ تا ۲ روز • به سختی به CNS وارد می‌شود • سمیت و تداخل: سمیت کم
• فلوکونازول، ووریکونازول، پوزاکونازول؛ فلوکونازول نفوذی عالی در CNS داشته در منثریت قارچی به کار می‌رود.				
اکینوکاندین‌ها				
• کاسپوفونژین	بتا- گلوکاگون سنتاز را بلوک می‌کند	از سنتز دیوارهٔ قارچ جلوگیری می‌کند	برای گونه‌های کاندیدا فونژیسیدال • همچنین در آسپرژیلوس به کار می‌رود.	فقط IV • مدت: ۱۵-۱۱ ساعت • سمیت: اثرات گوارشی خفیف، برافروختگی • تداخل: سطح سیکلوسپورین را افزایش می‌دهد (با هم مصرف نشوند)
• میکافونژین، آنیدولافونژین: میکافونژین سطوح نیفدیپین، سیکلوسپورین و سیرولیموس را افزایش می‌دهد؛ آنیدولافونژین نسبتاً از این تداخل‌ها آزاد است.				

خلاصه: داروهای ضد قارچ (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات
آلیلامین				
• تربینافین	اپوکسیداسیون اسکوالن را در قارچ مهار می‌کند • سطوح افزایش یافته برای آنها سمی است.	ارگوسترول را کاهش می‌دهد • از سنتز غشاء سلولی قارچ پیشگیری می‌کند.	عفونت‌های قارچی‌موکوکوتانئوس	خوراکی • مدت: روزها • سمیت: ناراحتی گوارشی، سردرد، سمیت کبدی • تداخل: گزارش نشده است.

فصل

۴۹ داروهای ضد ویروس

مطالعه مورد

زن سفیدپوست ۳۵ سالهای که به تازگی آزمایش HIV و آنتیژن سطحی ویروس هپاتیت B در وی مثبت گزارش شده، برای بررسی ارجاع میگردد. بیمار در کل احساس خوبی دارد، ولی سابقهٔ مصرف ۲۵ بسته سیگار در سال را ذکر میکند. هفتهای سه تا چهار بطری آبجو مینوشد و هیچ حساسیت دارویی را ذکر نمیکند. وی سابقهٔ مصرف هروئین داشته و در حال حاضر متادون دریافت میکند. در معاینه فیزیکی علایم حیاتی طبیعی است و اختلالی دیده نمیشود. گلبولهای سفید خون ۵۸۰۰ سلول در میلیمتر مکعب با یک تمایز طبیعی، هموگلوبین ۱۱/۸ گرم در دسیلیتر، تمام آزمونهای عملکرد کبدی در محدوده طبیعی، تعداد سلولهای CD4 ۲۷۸ سلول در میلیمتر مکعب، و بار ویروسی (HIV RNA) ۱۱۰۰۰۰ کپی در میلیلیتر است. چه آزمون آزمایشگاهی دیگری باید درخواست شود؟ چه داروهای ضد رتروویروسی را شروع میکنید؟

ویروسها انگلهای اجباری داخل سلولی هستند که تکثیر آنها در اصل به فرآیندهای سنتزی میزبان وابسته است. بنابراین داروهای ضد ویروسی باید از ورود ویروس به سلول یا خروج ویروسی از آن جلوگیری کنند، یا این که در داخل سلول میزبان فعالیت نمایند. سپس مهارکنندههای تکثیر ویروس ممکن است با عملکرد سلول میزبان تداخل کرده و عارضه ایجاد کنند.

پیشرفت در دارودرمانی با عوامل ضد ویروسی در اوایل سال ۱۹۵۰، در زمانی که تلاش و جستجو برای کشف داروهای ضد سرطان منجر به کشف چند ترکیب جدید با قابلیت مهار سنتز DNA ویروسی شد، آغاز گردید. دو تا از نخستین داروهای ضد ویروسی به نامهای ۵- یدوداکسییوریدین و تریفلوروتیمیدین از قابلیت اختصاصی ضعیفی برخوردار بودند (مثلاً علاوه بر مهار DNA ویروسی، سبب مهار DNA سلول نیز میشدند). و همین عوارض فوقالعاده سبب عدم استفاده سیستمیک آنها گردید. اما به هر حال هر دو این داروها به صورت موضعی برای درمان کراتیت هرپسی مفید هستند.

دانش مکانیسمهای همانندسازی ویروسی، دیدگاههایی را در مورد مراحل کلیدی چرخه زندگی ویروسی فراهم آورده که میتواند به عنوان اهداف بالقوه درمان ضد ویروسی به کار رود. پژوهشهای اخیر بر شناسایی داروهای با قدرت انتخابی بیشتر، قدرتمندتر، پایداری در محیط بدن و عوارض کم، متمرکز شده است. در حال حاضر درمانهای ضد ویروسی برای ویروسهای هرپس، ویروس هپاتیت C (HCV)، ویروس هپاتیت B (HBV)، ویروس پاپیلوما، آنفلوانزا، و ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) در دسترس هستند. داروهای ضد ویروسی ویژگی مشترک ویروستاتیک دارند؛ آنها فقط روی ویروسهایی که همانندسازی میکنند مؤثرند و بر ویروس نهفته تأثیری ندارند. در حالی که برخی عفونتها نیازمند درمان تکدارویی برای زمانی بسیار کوتاه میباشند (مانند آسیکلوویر برای ویروس هرپس سیمپلکس)، برخی نیازمند درمان دوتایی برای زمانی طولانیتر هستند (اینترفرون آلفا / ریباویرین برای HCV) و در همین حال برخی نیازمند درمان چند دارویی برای زمانی نامشخص هستند (HIV). در بیماریهای مزمن از قبیل هپاتیت ویروسی یا ایدز، مهار بالقوهٔ همانندسازی ویروس در محدودکردن وسعت آسیب سیستمیک نقش بهسزایی دارد.

همانندسازی ویروسی چندین مرحله دارد (شکل ۱-۴۹): (۱) اتصال ویروس به گیرندههای موجود بر سطح سلول میزبان؛ (۲) ورود آن به سلول از راه غشای سلولی؛ (۳) برداشتهشدن

حروف اختصاری و سایر نام‌ها

3TC	لامی‌وودین
AZT	زیدوودین (قبلاً آزیدوتیمیدین)
CMV	سایتومگالوویروس
CYP	سیتوکروم P450
d4T	استاوودین
ddC	زالسیتابین
ddI	دیدانوزین
EBV	ویروس ابشتین بار
FTC	امتریستابین
HBeAg	آنتی‌ژن e هپاتیت
HBV	ویروس هپاتیت B
HCV	ویروس هپاتیت C
HHV-6,-8	هرپس‌ویروس -۶ انسانی، هرپس‌ویروس -۸ انسانی
HIV	ویروس نقص ایمنی انسانی
HSV	هرپس سیمپلکس ویروسی
INSTI	مهارکنندهٔ زنجیرهٔ ترانسفراز اینتگراز
NNRTI	مهارکنندهٔ غیرنوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس
NRTI	مهارکنندهٔ نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس
PI	مهارکنندهٔ پروتئاز
RSV	ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی
SVR	پاسخ ضدویروسی مداوم
UGT1A1	UDP- گلوکورونوزیل ترانسفراز
VZV	ویروس واریسلا ـ زوستر

پوشش اسید نوکلئیک ویروس؛ (۴) سنتز پروتئین‌های اولیه تنظیمی مانند پلی‌مرازهای اسید نوکلئیکی؛ (۵) سنتز RNA یا DNA جدید ویروسی؛ (۶) ورود به ژنوم هسته‌ای؛ (۷) سنتز پروتئین‌های ساختمانی انتهایی؛ (۸) بسته‌بندی[1] (بالغ‌شدن) ذرات ویروسی، و (۹) آزادشدن این ذرات از سلول. داروهای ضد ویروسی به صورت بالقوه می‌توانند روی هر کدام از این مراحل اثر داشته باشند.

■ داروهای مورد استفاده در درمان عفونت با ویروس‌های هرپس سیمپلکس (HSV) و واریسلا ـ زوستر (VZV)

سه آنالوگ نوکلئوزیدی که برای درمان عفونت‌های HSV و VZV تأیید شده‌اند، عبارتند از: آسیکلوویر[2] و والاسیکلوویر[3] و فامی‌سیکلوویر[4]. این داروها مکانیسم عمل و کاربردهای بالینی مشابهی دارند و هر سه به خوبی تحمل می‌شوند. آسیکلوویر، بسیار بیشتر از بقیه مورد مطالعه قرار گرفته است. اول از همه مجوز تولید گرفته و از بین سه داروی ذکر شده در ایالات متحده، تنها دارویی است که برای مصرف وریدی در دسترس است. مطالعات بالینی مقایسه‌ای نشان داده‌اند که هر سه دارو برای درمان HSV، اثربخشی قابل مقایسه‌ای دارند اما فام‌سیکلوویر و والاسیکلوویر در درمان عفونت‌های هرپس زوستر تا حدی ارجحیت دارند.

آسیکلوویر

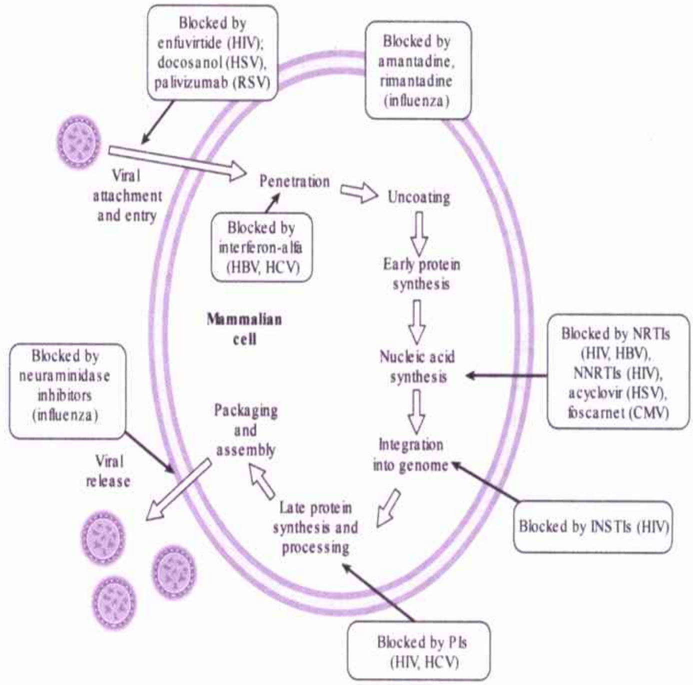
آسیکلوویر[5] (شکل ۱.۱-۴۹)، مشتق غیر حلقوی گوانوزین است و از لحاظ بالینی علیه HSV-1، HSV-2 و VZV فعال است، ولی این دارو در مقابل HSV-1 و HSV-2 نسبت به VZV، ۱۰ برابر مؤثرتر است. البته در محیط آزمایشگاه علیه ویروس ابشتین بار (EBV)، سایتومگالوویروس (CMV) و هرپس ویروس -۶ انسانی (HHV-6) کمتر از سه ویروس قبلی فعال است.

آسیکلوویر برای فعال شدن به سه مرحله فسفریلاسیون نیاز دارد. نخست با یک تیمیدین کیناز اختصاصی ویروسی به مشتق مونوفسفات تبدیل شده و سپس با آنزیم‌های سلول میزبان به ترکیبات دی و تری‌فسفات تبدیل می‌شود (شکل ۲-۴۹). شروع فسفریلاسیون با کیناز ویروسی است و بنابراین آسیکلوویر به صورت انتخابی فعال می‌شود و متابولیت‌های فعال آن تنها در سلول‌های آلوده تجمع پیدا می‌کند. آسیکلوویر تری‌فسفات با دو مکانیسم سبب مهار سنتز DNA ویروس می‌شود: رقابت با داکسی GTP به عنوان سوبسترای DNA پلی‌مراز ویروسی که سبب اتصال به رشته DNA الگو به شکل کمپلکس غیرقابل برگشت می‌شود و خاتمهٔ زنجیر با شرکت‌کردن در داخل DNA ویروسی.

فراهمی‌زیستی آسیکلوویر خوراکی پایین (۲۰-۱۵٪) است و تحت تأثیر غذا نیز قرار نمی‌گیرد. فرمولاسیون داخل وریدی آن در دسترس است. فرمولاسیون موضعی آن در زخم‌های هرپسی غلظت بالایی ایجاد می‌کند، امّا غلظت‌های سیستمیک آن با این شیوهٔ تجویز قابل بررسی نیست.

بیشتر با فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی دفع می‌شود. نیمه عمر آن، ۳-۲/۵ ساعت در بیماران با عملکرد کلیهٔ طبیعی و

1- Assembly
2- Acyclovir
3- Valacyclovir
4- Famcyclovir
5- Acyclovir



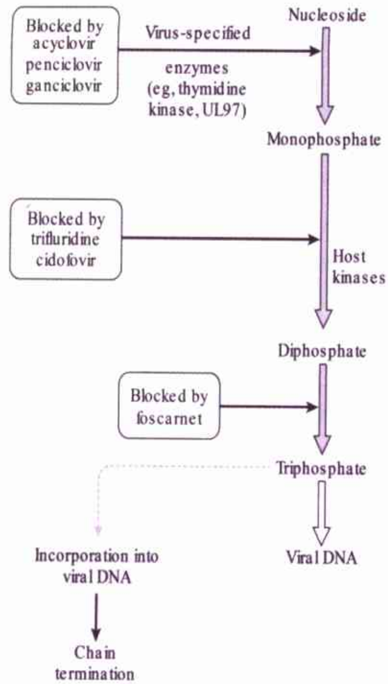
شکل ۱-۴۹. محل‌های اصلی اثر داروهای ضد ویروسی. توجه کنید که اینترفرون‌های آلفا دارای چندین محل اثر هستند.

۲۰ ساعت در بیماران مبتلا به آنوری است. آسیکلوویر به سهولت به داخل بیشتر بافت‌ها و مایعات بدن نفوذ می‌کند. غلظت آن در مایع مغزی نخاعی ۵۰-۲۰٪ سطوح سرمی آن می‌باشد.

آسیکلوویر خوراکی کاربردهای متعددی دارد. در هرپس تناسلی اولیه[1] طول مدت علائم بیماری را تقریباً دو روز، زمان ترمیم زخم‌ها را ۴ و طول زمان ریزش ویروس[2] را ۷ روز کم‌می‌کند. در هرپس تناسلی عودکننده (راجعه)، دورهٔ بیماری ۲-۱ روز کوتاه می‌شود. درمان هرپس تناسلی اولیه تعداد و یا شدت عودهای بیماری را تغییر نمی‌دهد. سرکوب طولانی مدت با آسیکلوویر خوراکی در بیماران با عودهای مکرر هرپس تناسلی سبب کاهش تعداد عودها با علائم بالینی[3] و ریزش‌های بدون علامت ویروسی و سرانجام کاهش میزان انتقال جنسی بیماری می‌شود. اما با قطع درمان سرکوب‌کننده (مصرف آسیکلوویر) باعث بازگشت علائم فوق می‌شود. آسیکلوویر خوراکی تنها اثر متوسطی در درمان هرپس لابیال راجعه دارد. بالعکس، تجویز آسیکلوویر آشکارا سبب کاهش تعداد کلی زخم‌ها، طول مدت علائم و ریزش ویروس در بیماران مبتلا به آبله مرغان در صورت شروع درمان ظرف ۲۴ ساعت پس از شروع بثورات و زونا (در صورت شروع درمان در عرض ۷۲ ساعت) می‌شود. به هر حال VZV نسبت به HSV حساسیت کمتری نسبت به آسیکلوویر دارد و برای درمان باید دوزهای بالاتری مصرف شود (جدول ۱-۴۹). مصرف پروفیلاکتیک آسیکلوویر خوراکی یا وریدی سبب جلوگیری از باز فعال‌شدن (فعالیت مجدد) عفونت HSV در بیماران دریافت‌کنندهٔ پیوند می‌شود. یافته‌های کارآزمایی بالینی اخیر بیانگر این است که مصرف روزانه آسیکلوویر (۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) ممکن است بار ویروسی پلاسمایی HIV-1 را کاهش داده و خطر پیشروی بیماری HIV را در افرادی که به صورت دوگانه هم مبتلا به HSV-2 و هم HIV-1 هستند را کاهش دهد.

آسیکلوویر وریدی، درمان انتخابی برای انسفالیت با هرپس سیمپلکس، عفونت HSV نوزادی و عفونت‌های شدید HSV یا

1- First-episodes of genital herpes
2- Viral shedding
3- Symptomatic



شکل ۲-۴۹. مکانیسم عمل داروهای ضد هرپس.

VZV است (جدول ۱-۴۹). در نوزادان مبتلا به HSV سیستم عصبی مرکزی، آسیکلوویر خوراکی به مدت ۶ ماه به دنبال یک درمان حاد مشکلات عصبی را بهبود می‌بخشد. در بیماران دچار عفونت با VZV با نقص ایمنی[1] آسیکلوویر وریدی، از انتشار پوستی و احشایی بیماری جلوگیری می‌کند.

کرم‌های موضعی آسیکلوویر اصولاً اثربخشی کمتری از نوع خوراکی برای عفونت اولیه HSV دارد و هیچ مزیتی در درمان هرپس تناسلی عود کرده (راجعه) ندارد.

مقاومت به آسیکلوویر در HSV یا VZV در اثر تغییر تیمیدین کیناز ویروسی یا DNA پلی‌مراز آن ایجاد می‌شود. عفونت‌های بالینی مقاوم در میزبان‌های دارای نقص ایمنی گزارش شده است. بیشتر نمونه‌های بالینی جداشده به علت نقص در فعالیت تیمیدین کیناز مقاوم بوده و بنابراین دارای مقاومت متقاطع به والاسیکلوویر، فام‌سیکلوویر و گان‌سیکلوویر هستند. داروهایی از قبیل فوسکارنت، سیدوفوویر و تری‌فلوریدین به فعال‌شدن با تیمیدین کیناز ویروسی نیازی ندارند و بنابراین فعالیت آنها علیه بیشتر سویه‌های شایع مقاوم به آسیکلوویر حفظ شده است (شکل ۲-۴۹).

به طور عمومی، آسیکلوویر به خوبی تحمل می‌شود. گاه، تهوع، استفراغ و سردرد گزارش شده‌اند. انفوزیون وریدی می‌تواند سبب نارسایی قابل برگشت کلیه (یعنی نفروپاتی کریستالی یا نفریت بینابینی) یا عوارض نورولوژیک (مانند لرزش، هذیان یا تشنج) شود. به هر حال در صورت هیدراسیون کافی و خودداری از انفوزیون سریع، این علائم به ندرت پیش می‌آیند. دوزهای بالای آسیکلوویر سبب آسیب کروموزومی و آتروفی بیضه در موش‌های صحرایی شده است، امّا شواهدی از تراتوژن بودن، کاهش تولید اسپرم یا تغییرات سیتوژنتیک در لنفوسیت‌های محیطی خون در بیماران با مصرف طولانی مدت روزانه (به مدت بیش از ۱۰ سال) دارو برای سرکوب هرپس تناسلی گزارش نشده است. در مطالعات اخیر هیچگونه شواهدی از بروز نواقص در نوزادان متولد شده در ۱۱۵۰ نوزادی که در مادرانشان در سه ماهه اول بارداری آسیکلوویر دریافت کرده بودند، یافت نشد. درحقیقت کالج آمریکایی متخصصین مامایی و طب زنان درمان سرکوبگر با آسیکلوویر را در آغاز هفته ۳۶ بارداری در زنان مبتلا به هرپس جهت کاهش خطرات و عود مجدد و نیازمند سزارین پیشنهاد می‌کنند. تأثیر این تداخل در عفونت‌های نوزادان به تأیید نرسیده است.

مصرف همزمان عوامل نفروتوکسیک، احتمالاً استعداد سمیت کلیوی را افزایش می‌دهد. پروبنسید و سایمتیدین کلیرانس آسیکلوویر را کاهش داده و در معرض قرارگرفتن را افزایش می‌دهند. در بیمارانی که به‌طور همزمان زیدوودین و آسیکلوویر دریافت می‌کنند ممکن است رخوت و خواب‌آلودگی رخ دهد.

والاسیکلوویر[2]

استرال - والیل آسیکلوویر است. این دارو پس از مصرف خوراکی، به سرعت از طریق هیدرولیز آنزیمی عبور اول در کبد و روده به آسیکلوویر تبدیل شده و مقادیر سرمی آن سه تا پنج برابر بیشتر از مقادیر ایجاد شده با آسیکلوویر خوراکی و نیز آسیکلوویر وریدی است. فراهمی‌زیستی خوراکی آن ۷۰-۵۴٪ بوده و مقادیر آن در مایع مغزی نخاعی به ۵۰٪ میزان سرمی می‌رسد. نیمه عمر پاک‌سازی آن ۳/۳-۲/۵ ساعت است.

موارد درمانی توصیه شده با آن شامل درمان هرپس اولیه یا راجعه، سرکوب هرپس تناسلی با عودهای مکرر، درمان یک روزهٔ هرپس لابیال[3] و درمان هرپس زوستر است (جدول ۱-۴۹).

1- Immunocompromised
2- Valacyclovir
3- Orolabial herpes

جدول ۱-۴۹ داروهای مؤثر در درمان یا پیشگیری عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) و ویروس وارسیلا زوستر

	نحوهٔ تجویز	کاربرد	دوزها و رژیم‌های توصیه شده در بزرگسالان
آسیکلوویر[1]	خوراکی	درمان اپیزود اولیه هرپس ژنیتال	۴۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز به مدت ۱۰-۷ روز
		درمان هرپس ژنیتال راجعه	۸۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز به مدت ۲ روز یا ۸۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۵-۳ روز
		سرکوب هرپس ژنیتال	۸۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز
		درمان هرپس پروستیتیس	۴۰۰ میلی‌گرم ۵ بار در روز تا بهبودی کامل
		اپیزود ابتدائی هرپس اورولبیال	۴۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز
		درمان هرپس اورولبیال راجعه	۴۰۰ میلی‌گرم ۵ بار در روز به مدت ۵ روز
		درمان هرپس اورولبیال	۸۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم ۲ یا ۳ بار در روز
		درمان واریسلا (سنین بیش از ۲ سال)	۸۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز به مدت ۵ روز
		درمان زوستر	۸۰۰ میلی‌گرم ۵ بار در روز به مدت ۱۰-۷ روز
	وریدی	درمان HSV شدید	۵ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۸ ساعت به مدت ۷ تا ۱۰ روز
		درمان هرپس موکوکوتانئوس در بیماران مبتلا به مشکلات ایمنی	۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۸ ساعت به مدت ۷ تا ۱۴ روز
		درمان آنسفالیت هرپسی	۱۰ تا ۱۵ میلی‌گرم هر ۸ ساعت به مدت ۱۴ تا ۲۱ روز
		درمان عفونت‌های نوزادی	۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت به مدت ۱۴ تا ۲۱ روز
		واریسلا زوستر در میزبان مبتلا به مشکلات ایمنی	۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۸ ساعت به مدت ۷ روز
	موضعی (کرم ۵ درصد)	درمان هرپس لبیال	۵ بار در روز و به مدت ۴ روز
فام‌سیکلوویر	خوراکی	درمان اپیزود اولیه هرپس ژنیتال	۲۵۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز
		درمان هرپس ژنیتال راجعه	۱۰۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۱ روز
		درمان هرپس ژنیتال در بیماران مبتلا به عفونت HIV	۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۵ تا ۱۰ روز
		سرکوب هرپس ژنیتال	۵۰۰-۲۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز[2]
		درمان اپیزود هرپس اورولبیال	۱۵۰۰ میلی‌گرم ۲ یا ۳ بار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز
		درمان هرپس ویروس اورولبیال	۱۵۰۰ میلی‌گرم ۱ بار در روز
		سرکوب هرپس ژنیتال یا اورولبیال	۵۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز
		زوستر	۵۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز به مدت ۷ روز
والاسیکلوویر[1]	خوراکی	درمان اپیزود اولیه هرپس ژنیتال	۱۰۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز
		درمان هرپس ژنیتال راجعه	۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۳ روز یا ۱ گرم ۴ بار در روز به مدت ۵ روز
		سرکوب هرپس ژنیتال	۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز
		اپیزود ابتدایی درمان هرپس ویروس اورولبیال	۱ گرم دوبار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز

جدول ۱-۴۹ داروهای مؤثر در درمان یا پیشگیری عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) و ویروس وارسیلا زوستر (ادامه)

	نحوهٔ تجویز	کاربرد	دوزها و رژیم‌های توصیه شده در بزرگسالان
		درمان هرپس اورولبیال	۲ گرم دو بار در روز به مدت ۱ روز
		سرکوب هرپس اورولبیال	۱۰۰۰-۵۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز
		واریسلا (سنین بیش از ۱۲ سال)	۲۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۵ روز (حداکثر ۱ گرم ۳ بار در روز)
		زوستر	۱ گرم ۳ بار در روز به مدت ۷ روز
فوسکارنت[1]	وریدی	عفونت‌های HSV و VZV مقاوم به آسیکلوویر	۶۰-۴۰ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۸ ساعت تا زمان بهبودی کامل
دوکوزانول	موضعی (کرم ۱۰ درصد)	هرپس راجعه لابیالیس	هر ۲ ساعت هنگام بیدار شدن
گان‌سیکلوویر	موضعی (ژل ۱۵ درصد)	کراتیت	هر ۳ ساعت هنگام بیدار شدن
پن‌سیکلوویر	موضعی (ژل کرم ۱٪)	هرپس لبیال یا هرپس ژنیتال	هر دو ساعت هنگام بیدار شدن
تری فلوریدین	موضعی (کرم ۱ درصد)	عفونت HSV مقاوم به آسیکلوویر	۵ بار در روز

۱. دوزها بایستی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، کاهش یابد.
۲. دوز بالای آن در بیماران مبتلا به اختلالات سیستم ایمنی توصیه می‌شود.
HSV= ویروس هرپس سیمپلکس؛ VZV= ویروس وارسیلا زوستر

نشان داده شده است که تجویز دوز یک بار در روز والاسیکلوویر برای سرکوب بیماری مزمن در افراد دچار هرپس تناسلی راجعه، به‌طور قابل توجهی خطر انتقال جنسی را کاهش می‌دهد. کارآزمایی‌های مقایسه‌ای با آسیکلوویر برای درمان زوستر نشان داده که میزان ترمیم زخم‌های پوستی با هر دو مشابه است، امّا با والاسیکلوویر طول مدت درد ناشی از زوستر کوتاه‌تر می‌شود. همچنین نشان داده شده که دوزهای زیاد والاسیکلوویر (۲ گرم چهار بار در روز) پس از پیوند عضو، در مقایسه با دارونما[1] اثر مثبتی در جلوگیری از بیماری با سایتومگالوویروس (CMV) داشته است و درمان سرکوبگر با والاسیکلوویر از واکنش‌های VZV پس از پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک مؤثر است.

این دارو در بیشتر موارد به خوبی تحمل می‌شود، گرچه گهگاه ممکن است تهوع، استفراغ یا بثورات بروز کند. در دوزهای بالا، گیجی، توهم و تشنج نیز گزارش شده است. در بیماران مبتلا به ایدز که دوزاژ بالایی از دارو را (مانند 8g/d) در طولانی مدت دریافت می‌کنند، عدم تحمل گوارشی و نیز میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک از قبیل پورپورای ترومبوسیتوپنیک و سندروم اورمیک ـ همولیتیک) شیوع بیشتری دارند. این میزان مصرف با کنفوزیون و توهم در بیماران پیوندی همراه بوده است. در مطالعه اخیر شواهدی از افزایش نقص‌های نوزادی در ۱۸۱ نوزادی که مادرانشان در طول ۳ ماهه اول آبستنی با والاسیکلوویر مواجهه شده بودند، یافت نشد.

فام‌سیکلوویر[2]

فام‌سیکلوویر، استر دی‌استیل پیش داروی ۶- دِاکسی پنسیکلوویر (یک آنالوگ غیر حلقوی گوانوزین) است. (شکل ۲-۴۹). فام‌سیکلوویر پس از مصرف خوراکی به وسیله متابولیسم عبور اول به سرعت دِاستیله و اکسید شده و به پن‌سیکلوویر تبدیل می‌گردد. در محیط آزمایشگاه علیه HSV-1، HSV-2، VZV، EBV و HBV فعال است. همانند آسیکلوویر با فسفریلاسیون با تیمیدین کیناز ویروسی در سلول‌های آلوده فعال شده و به دنبال آن سبب مهار رقابتی DNA پلی‌مراز ویروسی برای جلوگیری از سنتز DNA می‌شود. برخلاف آسیکلوویر، سبب خاتمهٔ زنجیر DNA نمی‌شود. پن‌سیکلوویر تری‌فسفات نسبت به آسیکلوویر تری‌فسفات تمایل پایین‌تری برای DNA پلی‌مراز ویروسی دارد، اما در داخل سلول به غلظت‌های بالاتری می‌رسد. شایع‌ترین جهش یافته‌های بالینی HSV، ارگانیسم‌هایی با کمبود تیمیدین کینازی هستند که دارای مقاومت متقاطع با آسیکلوویر و فام‌سیکلوویر هستند.

1- Placebo
2- Famciclovir

فراهمی‌زیستی پنسیکلوویر خوراکی ۷۰٪ فام‌سیکلوویر خوراکی است. نیمه عمر داخل سلولی پنسیکلوویر تری‌فسفات طولانی (۲۰-۷ ساعت) است. این دارو بیشتر از راه ادرار دفع می‌شود.

فام‌سیکلوویر خوراکی برای درمان هرپس تناسلی اولیه و راجعه، سرکوب طولانی‌مدت روزانه هرپس تناسلی، درمان هرپس لابیال و زونای حاد مفید است (جدول ۱-۴۹). یک بار در روز استفاده از فام‌سیکلوویر آشکارا سبب تسریع روند بهبود زخم هرپس تناسلی راجعه و هرپس لابیال می‌شود. مقایسه اثر فام‌سیکلوویر با والاسیکلوویر در درمان زونا در بیماران دارای ایمنی طبیعی، نشان می‌دهد که میزان بهبود زخم‌های پوستی و شدت درد، با هر دو دارو مشابه است و نیز هر دو این داروها در مقایسه با آسیکلوویر طول دورهٔ درد ناشی از بیماری را کوتاه‌تر می‌کنند.

فام‌سیکلوویر خوراکی بیشتر به خوبی تحمل می‌شود، گرچه گاهی ممکن است سردرد، اسهال و تهوع رخ بدهد. همانند آسیکلوویر، عارضه این دارو بر بیضه در حیوانات دریافت‌کننده دوزهای تکرارشونده، به اثبات رسیده است. به هر حال در مردان دریافت‌کنندهٔ روزانه فام‌سیکلوویر (۲۵۰mg هر ۱۲ ساعت) به مدت ۱۸ هفته، هیچ تغییری در مورفولوژی یا تحرک اسپرم‌ها دیده نشده است. در مطالعه اخیر هیچگونه شواهدی از بروز نقص در ۳۲ نوزادی که مادران آنها در طول ۳ ماهه اول آبستنی با فام‌سیکلوویر مواجهه بودند، دیده نشد. بروز آدنوکارسینومای پستان در موش‌های صحرایی ماده دریافت‌کنندهٔ فام‌سیکلوویر به مدت ۲ سال افزایش داشته است.

پنسیکلوویر[1]

پنسیکلوویر، آنالوگ گوانوزینی و متابولیت فعال فام‌سیکلوویر است که برای مصارف موضعی نیز استفاده می‌شود. کرم پنسیکلوویر (۱ درصد) طول دوره هرپس عودکننده لابیال یا ژنیتال را کوتاه می‌کند (جدول ۱-۴۹). در صورتی‌که درمان در عرض یک ساعت اول پس از بروز علائم پرودرمال بیماری شروع و هر دو ساعت در طول ساعات بیداری به مدت ۴ روز ادامه پیدا کند، زمان متوسط ترمیم زخم ۱۷ ساعت در مقایسه با دارونما کاهش می‌یابد. اثرات جانبی با این دارو ناشایع است، گرچه واکنش‌های محل مصرف در حدود ۱ درصد افراد رخ می‌دهد.

دوکوزانول[2]

این دارو الکل آلیفاتیک ۲۲ کربنه اشباع است که با مهار فیوژن (ادغام) غشای پلاسمایی و پوشش HSV، از ورود ویروس به داخل سلول و در نتیجه همانندسازی آن جلوگیری می‌کند. کرم موضعی ۱۰٪ دوکوزانول بدون نسخه قابل دسترسی است. واکنش‌های محل مصرف در نزدیک به ۲٪ افراد اتفاق می‌افتد. با شروع درمان در عرض ۱۲ ساعت پس از ظهور علائم پرودرمال هرپس اورولابیال راجعه به صورت پنج مرتبه در روز، زمان ترمیم در مقایسه با دارونما ۱۸ ساعت، کم می‌شود. واکنش‌های محل تزریق تقریباً در ۲ درصد افراد رخ می‌دهد.

تری‌فلوریدین[3]

تری‌فلوریدین (تری‌فلوروتیمیدین) مشتق فلوردار شدهٔ نوکلئوزید پیریمیدینی است که سنتز DNA ویروسی را در HSV-1، HSV-2، CMV، ویروس آبله گاوی[4] و برخی آدنوویروس‌ها را مهار می‌کند. این دارو به صورت داخل سلولی آنزیم‌های سلول میزبان فسفریله شده و به شکل فعال خود تبدیل و سپس با تیمیدین تری‌فسفات برای شرکت در واکنش با DNA پلی‌مراز ویروسی رقابت می‌کند (شکل ۲-۴۹). تری‌فلوریدین تری‌فسفات هم در داخل DNA ویروسی و هم DNA میزبان وارد می‌شود و مانع استفاده سیستمیک هر دو آنها می‌شود. محلول ۱٪ این دارو در درمان کراتوکونژوکتیویت اولیه و کراتیت اپی‌تلیالی عودکننده ناشی از HSV-1 یا HSV-2 مؤثر است. استفاده جلدی از محلول این دارو به تنهایی یا در ترکیب با اینترفرون آلفا به طور موفقیت‌آمیزی سبب درمان عفونت‌های HSV مقاوم به آسیکلوویر شده است.

داروهای تحت بررسی

والوماسیکوویر[5] یک مهارکننده DNA پلیمراز ویروسی است که در حال حاضر در مرحله ارزیابی‌های بالینی برای درمان زوستر حاد یا عفونت‌های EBV (عفونت مونونوکلئوریس) تحت بررسی است.

1- Penciclovir
2- Docosanol
3- Trifluridine
4- Vaccinia
5- Valomaciclovir

جدول ۲-۴۹ داروهای مؤثر در درمان عفونت‌های سایتومگالوویروس (CMV)

دارو	راه تجویز	کاربرد	دوزاژ توصیه شده در بزرگسالان[1]
والگان‌سیکلوویر	خوراکی	درمان، رتینیت CMV	شروع درمان: ۹۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۲۱ روز نگهداری: ۹۰۰ میلی‌گرم روزانه
	خوراکی	پروفیلاکسی CMV (بیماران دریافت‌کننده عضو)	۹۰۰ میلی‌گرم روزانه
گان‌سیکلوویر	وریدی	درمان رتینیت CMV	شروع درمان: ۵ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۱۲ ساعت به مدت ۱۴ تا ۲۱ روز نگهداری: ۶ میلی‌گرم ۵ روز در هفته
فوسکارنت	وریدی	درمان رتینیت CMV	شروع درمان: ۶۰ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۸ ساعت یا ۹۰ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۱۲ ساعت به مدت ۱۴ تا ۲۱ روز نگهداری: ۱۲۰-۹۰ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز
سیدوفوویر	وریدی	درمان رتینیت CMV	شروع درمان: ۵ میلی‌گرم در کیلوگرم در هفته به مدت ۲ هفته نگهداری: ۵ میلی‌گرم در کیلوگرم هر هفته

۱. دوز بایستی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه کاهش یابد.

■ داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های سایتومگالوویروس (CMV)

عفونت‌های ناشی از CMV در موارد پیشرفتهٔ سرکوب سیستم ایمنی و معمولاً در اثر فعال‌شدن دوباره عفونت تأخیری[1] (قبلی) ایجاد می‌شوند. انتشار عفونت سبب بیماری اندام‌های انتهایی شامل رتینیت، کولیت[2] ازوفاژیت[3] بیماری سیستم عصبی مرکزی و پنومونیت می‌شود. اگرچه بروز عفونت در بیماران HIV به علت درمان قدرتمند ضد ویروسی، به میزان چشمگیری کمتر اتفاق می‌افتد، اما فعال‌شدن مجدد عفونت با CMV پس از پیوند عضو هنوز از لحاظ بالینی شایع است.

در دسترس بودن وال گانسیکلوویر خوراکی و ایمپلنت گان‌سیکلوویر (گان‌سیکلوویر کاشتنی) داخل چشمی، استفاده از گان‌سیکلوویر وریدی، فوسکارنت وریدی و سیدوفویر وریدی در درمان بیماری CMV اندام‌های انتهایی را محدود کرده است. (جدول ۲-۴۹). وال گان‌سیکلوویر خوراکی به‌طور گسترده به علت نیاز به مصرف تعداد قرص‌های کمتر، جایگزین گان‌سیکلوویر خوراکی شده است.

گان‌سیکلوویر

آنالوگ غیر حلقوی گوانوزین (شکل ۲.۱-۴۹) است که قبل از مهار DNA پلی‌مراز ویروسی باید از راه فسفریلاسیون فعال شود. فسفریلاسیون اولیه با پروتئین کیناز فسفوترانسفراز ویروسی UL97 در سلول‌های آلوده با CMV انجام می‌شود. ترکیب فعال به‌طور رقابتی، DNA پلی‌مراز ویروسی را مهار و سبب پایان بخشی به فرآیند طویل شدن DNA ویروسی می‌شود (شکل ۲-۴۹). گان‌سیکلوویر[4] در محیط آزمایشگاه، علیه CMV، HSV، VZV، EBV، HHV-6 و HHV-8 فعال است. فعالیت این دارو علیه CMV صد برابر بیشتر از آسیکلوویر است.

گان‌سیکلوویر به صورت خوراکی، وریدی یا ایمپلنت داخل چشمی تجویز می‌شود. فراهمی‌زیستی دسترسی گان‌سیکلوویر خوراکی ضعیف است. غلظت آن در مایع CSF ۵۰٪ میزان سرمی آن است. نیمه عمر پاک‌سازی آن ۴ ساعت و نیمه عمر داخل سلولی آن ۱۶ تا ۲۴ ساعت است. کلیرانس دارو با کلیرانس کراتینین نسبت خطی دارد. این دارو به آسانی با همودیالیز حذف می‌شود.

مشخص شده که استفاده از گان‌سیکلوویر وریدی سبب تأخیر پیشرفت رتینیت CMV در بیماران مبتلا به ایدز می‌شود. درمان همزمان با دو داروی فوسکارنت و گان‌سیکلوویر در به تأخیر انداختن پیشرفت رتینیت در مقایسه با مصرف هر کدام به تنهایی مؤثرتر است (فوسکارنت را ببینید). گرچه عوارض جانبی هم، ترکیبی از هر دو خواهند بود. در بیماران با ضعف ایمنی، گان‌سیکلوویر داخل وریدی برای درمان کولیت، ازوفاژیت و

1- Latent infection
2- Colitis
3- Esophagitis
4- Ganciclovir

پنومونیت سیتومگالوویروسی (که آخری اغلب در ترکیب گان‌سیکلوویر با ایمونوگلوبولین سیتومگالوویروسی داخل وریدی درمان می‌شود) نیز به‌کار می‌رود. تجویز گان‌سیکلوویر وریدی و به دنبال آن گان‌سیکلوویر خوراکی یا دوزهای بالای آسیکلوویر خوراکی خطر عفونت CMV را در دریافت‌کنندگان پیوند کاهش می‌دهد. اطلاعات کمی در نوزادان مبتلا به CMV نورولوژیک مادرزادی علامتی بیانگر خطر اختلالات شنوایی ناشی از گان‌سیکلوویر وریدی است. خطر سارکوم کاپوسی در بیماران ایدز که با گان‌سیکلوویر درازمدت دریافت می‌کنند، کاهش یافته که شاید به دلیل فعال بودن آزمایشگاهی آن در مقابل HHV-8 است.

تجویز داخل چشمی به گان‌سیکلوویر ممکن است در درمان رینیت CMV استفاده شود. درمان رایج با عوامل ضد CMV در پیشگیری از درگیری سایر ارگان‌ها به CMV ضروری است. تجویز داخل چشمی گان‌سیکلوویر بصورت ایمپلنت در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیست.

با افزایش طول دورهٔ استفاده از گان‌سیکلوویر مقاومت به آن افزایش می‌یابد. شایع‌ترین جهش در UL97 سبب کاهش سطح شکل تری‌فسفریلهٔ گان‌سیکلوویر (شکل فعال) می‌شود. کم احتمال‌ترین جهش، جهش UL54 در DNA پلی‌مراز است که سبب ایجاد درجات بالاتری از مقاومت و مقاومت‌متقاطع قدرتمند با سیدوفویر فوسکارنت می‌شود. آزمون حساسیت ضد ویروسی در بیماران مشکوک که به مقاومت بالینی توصیه می‌شود.

شایع‌ترین عارضهٔ جانبی درمان سیستمیک با گان‌سیکلوویر به ویژه پس از تجویز وریدی آن سرکوب مغز استخوان، است. در بیمارانی که به‌طور همزمان زیدوودین، آزاتیوپورین یا میکوفنولات موفتیل مصرف می‌کنند، احتمال این عارضه بیشتر می‌شود. سایر اثرات جانبی شامل تهوع، اسهال، تب، بثورات سردرد، بی‌خوابی و نوروپاتی محیطی است. عوارض سیستم عصبی مرکزی (سرگیجه، تشنج، اختلالات روانی) و عوارض کبدی نیز به‌ندرت گزارش شده‌اند. گان‌سیکلوویر در سلول‌های پستانداران جهش‌زا بوده و در دوزهای بالا در حیوانات سرطانزا و سمی برای جنین است و از ساخته‌شدن اسپرم‌ها جلوگیری می‌کند. گرچه اهمیت بالینی این اطلاعات پیش بالینی نامشخص است.

میزان گان‌سیکلوویر در بدن بیمارانی که همزمان پروبنسید یا تری‌متوپریم دریافت می‌کنند، ممکن است بالا برود. مصرف همزمان گان‌سیکلوویر با دیدانوزین می‌تواند سبب بالارفتن میزان دیدانوزین شود.

والگان‌سیکلوویر

استرا ال - والیل و پیش داروی گان‌سیکلوویر است که به صورت مخلوطی از دو دیاسترومر وجود دارد. پس از تجویز خوراکی، هر دو دیاسترومر به سرعت با استرازهای روده و کبد به گان‌سیکلوویر هیدرولیز می‌شوند.

والگان‌سیکلوویر[1] به خوبی جذب و سریعاً در کبد و دیوارهٔ روده به گان‌سیکلوویر متابولیزه می‌شود، هیچ متابولیت دیگری از این دارو در بدن شناسایی نشده است. فراهمی‌زیستی نهایی والگان‌سیکلوویر خوراکی ۶۰٪ است و توصیه می‌شود که قبل از غذا مصرف شود. AUC_{0-24h} حاصل شده از والگان سیکلوویر خوراکی (۹۰۰mg روزانه یک مرتبه) مشابه مقدار حاصل شده پس از مصرف روزانه یک مرتبه گان‌سیکلوویر وریدی (۵mg/kg) و نزدیک به ۱/۶۵ برابر میزان گان‌سیکلوویر خوراکی است. راه اصلی پاک‌سازی آن فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی فعال است. غلظت‌های پلاسمایی وال گان‌سیکلوویر با همودیالیز نزدیک به ۵۰٪ کاهش پیدا می‌کند.

والگان‌سیکلوویر در درمان رتینیت CMV در بیماران مبتلا به HIV و نیز برای جلوگیری از بیماری CMV در بیماران پرخطر پیوندی قلب، کلیه و لوزالمعده توصیه می‌شود. اثرات جانبی، تداخلات دارویی و الگوهای مقاومت آن مشابه موارد ذکر شده برای گان‌سیکلوویر است.

فوسکارنت[2]

فوسکارنت (فسفونوفورمیک اسید)، آنالوگ پیروفسفاتی غیر آلی است که به طور مستقیم و بدون نیاز به فسفریلاسیون، سبب مهار DNA پلی‌مرازها و RNA پلی‌مرازهای هرپس ویروسی و ترانس کریپتاز معکوس HIV می‌شود. فوسکارنت جایگاه اتصالی پیروفسفات این آنزیم‌ها را مسدود نموده و جداشدن پیروفسفات از دِاُکسی‌نوکلئوتید تری‌فسفات را مهار می‌کند. در محیط آزمایشگاه علیه HSV، VZV، CMV، EBV، HHV-6، HHV-8، HIV-1 و HIV-2 فعال است.

تنها فرمولاسیون آن نوع وریدی است و فراهمی‌زیستی ضعیف خوراکی و عدم تحمل گوارشی، مانع از تجویز خوراکی آن می‌شود. غلظت آن در مایع مغزی نخاعی ۶۷-۴۳ درصد غلظت‌های پایدار سرمی آن است. گرچه میانگین نیمه عمر پلاسمایی آن ۷-۳ ساعت است، امّا بیش از ۳۰ درصد ممکن

1- Valganciclovir
2- Foscarnet

است در استخوان (که نیمه عمر آن در این حالت به چندین ماه می‌رسد) انباشته شود، که پیامدهای بالینی آن مشخص نیست. کلیرانس فوسکارنت بیشتر کلیوی بوده و ارتباط مستقیمی با کلیرانس کراتینین دارد. غلظت‌های سرمی دارو با همودیالیز حدود ۵۰ درصد کاهش می‌یابد.

فوسکارنت درمان مؤثری برای رتینیت CMV، کولیت و ازوفاژیت ناشی از CMV، عفونت ناشی از HSV مقاوم به آسیکلوویر و عفونت با VZV مقاوم به آسیکلوویر است. دوزاژ فوسکارنت باید پیش از هر انفوزیون بر طبق کلیرانس کراتینین محاسبه شود. استفاده از پمپ کنترل سرعت انفوزیون برای جلوگیری از عوارض مهم است و نیز مقادیر زیادی از مایع به علت حلالیت ناچیز دارو مورد نیاز است. ترکیب گان‌سیکلوویر و فوسکارنت در محیط آزمایشگاه، علیه CMV اثر سینرژیک دارد و سبب تأخیر پیشرفت رتینیت می‌شود، هر چند که میزان عوارض دارویی در زمان استفاده همزمان این داروها افزایش می‌یابد. همانند گان‌سیکلوویر، در بیمارانی که طولانی مدت از فوسکارنت استفاده می‌کنند، وقوع سارکوم کاپوسی کاهش می‌یابد.

از فوسکارنت به صورت داخل زجاجیه‌ای برای درمان رتینیت CMV در مبتلایان به ایدز استفاده می‌شود، امّا اطلاعات دقیقی از اثربخشی و صحت این نوع درمان در دست نیست.

مقاومت به فوسکارنت در نمونه‌های جداشده HSV و CMV در اثر جهش نقطه‌ای در ژن DNA پلی‌مراز ایجاد می‌شود که بیشتر ناشی از مصرف طولانی مدت یا بیش از حد دارو بوده است. جهش در ژن ترانس کریپتاز معکوس HIV-1 نیز گزارش شده است. گرچه نمونه‌های جداشده CMV مقاوم به فوسکارنت معمولاً دارای مقاومت متقاطع با گان‌سیکلوویر هستند، امّا فوسکارنت معمولاً فعالیت خود را علیه ایزوله‌های CMV مقاوم به گان‌سیکلوویر و سیدوفوویر حفظ می‌کند.

عوارض جانبی بالقوهٔ این دارو، نارسایی کلیه، هیپو یا هیپرکلسمی یا هیپرفسفاتمی، هیپوکالمی و هیپومنیزیومی است. تزریق سالین[1] قبل از شروع انفوزیون و همین‌طور خودداری از تجویز همزمان داروهایی که اثرات سمی روی کلیه دارند (مانند آمفوتریسین B، پنتامیدین، آمینوگلیکوزیدها) برای پیشگیری از عوارض کلیوی این دارو مفید است. احتمال هیپوکلسمی شدید ایجاد شده با شلات‌شدن کاتیون‌های دوظرفیتی، با مصرف همزمان پنتامیدین افزایش می‌یابد. گاهی زخم آلت تناسلی مرد به علت وجود مقادیر زیادی از داروی یونیزه در ادرار دیده می‌شود. تهوع، استفراغ، آنمی، افزایش آنزیم‌های کبدی و خستگی نیز گزارش شده است. خطر بروز آنمی در بیمارانی که به طور همزمان زیدوودین دریافت می‌کنند، بیشتر است. عوارض سیستم عصبی شامل سردرد، توهم و تشنج است که این مورد آخر در صورت استفادهٔ همزمان از ایمی‌پنم بیشتر خواهد شد. در مطالعات بالینی این دارو سبب آسیب‌های کروموزومی شده است.

سیدوفوویر

سیدوفوویر (شکل ۲.۱–۴۹) یک آنالوگ حلقوی نوکلئوتیدی سیتوزین است که در محیط آزمایشگاه علیه CMV، HSV-1، HSV-2 و VZV و EBV، HHV-8، HHV-6، آدنوویروس، پاکس‌ویروس‌ها (ویروس‌های آبله)، پولیوما ویروس‌ها و پاپیلوماویروس انسانی فعال است. برخلاف گان‌سیکلوویر، فسفریلاسیون سیدوفوویر به نوع فعال دی‌فسفات به آنزیم‌های ویروسی وابسته نیست (شکل ۲–۴۹). بنابراین در مقابل گونه‌های با تمیدین کیناز ناقص یا تغییر یافتهٔ ویروس‌های سیتومگال (CMV) یا هرپس سیمپلکس (HSV)، فعال باقی می‌ماند. پس از فسفریلاسیون، این دارو هم به عنوان مهارکنندهٔ قدرتمند و هم به عنوان سوبسترای جایگزین برای DNA پلی‌مراز ویروسی و شرکت در زنجیرهٔ DNA ویروسی، به طور رقابتی سبب مهار سنتز DNA می‌شود. ایزوله‌های مقاوم به سیدوفوویر تمایل به ایجاد مقاومت متقاطع با گان‌سیکلوویر دارند، امّا حساسیت خود را به فوسکارنت حفظ می‌کنند.

اگرچه نیمه عمر نهایی سیدوفوویر[2] حدود ۲/۶ ساعت است، متابولیت فعال آن سیدوفوویر دی‌فسفات دارای نیمه عمر طولانی در حدود ۶۵–۱۷ ساعت است، بنابراین می‌توان از دوزهای با فاصله بیشتر استفاده کرد. متابولیت دیگری به نام سیدوفوویر فسفوکولین، نیمه عمری در حدود حداقل ۸۷ ساعت دارد و در واقع ذخیره داخل سلولی از داروی فعال محسوب می‌شود. دارو به سختی به مایع مغزی نخاعی نفوذ می‌کند. پاک‌سازی آن از راه ترشح توبولی کلیوی صورت می‌گیرد. همودیالیز با جریان بالا سبب کاهش ۷۵٪ غلظت‌های سرمی دارو می‌شود.

سیدوفوویر وریدی برای درمان رتینیت CMV مفید است و به طور تجربی جهت عفونت‌های آدنوویروسی پاپیلوماویروس انسانی و ویروس آبله هم تجویز می‌شود. سیدوفوویر وریدی باید با پروبنسید با دوز بالا (۲g، ۳ ساعت قبل از انفوزیون و ۱g، ۲ و ۸ ساعت بعد از آن) تجویز شود، زیرا پروبنسید با مهار ترشح فعال توبولی از عوارض کلیوی دارو می‌کاهد. دوزاژ سیدوفوویر باید

1- Saline preloading
2- Cidofovir

مطابق با کلیرانس کراتینین یا وجود پروتئین در ادرار قبل از انفوزیون تنظیم شود. هیدراسیون کمکی قوی برای تجویز این دارو ضروری است. در بیماران دچار نارسایی کلیوی، درمان با این دارو منع شده است. تجویز داخل شبکیه‌ای مستقیم سیدوفویر به علت عوارض زیاد چشمی آن توصیه نمی‌شود.

عارضه جانبی اصلی سیدوفویر وریدی عارضه کلیوی وابسته به دوز است که می‌تواند با هیدراسیون نرمال سالین قبل از تزریق کاهش پیدا کند. ممکن است پروتئینوری، ازتمی، اسیدوز متابولیک و سندرم فانکونی اتفاق بیفتد. از مصرف همزمان سایر داروهای پرعارضه برای کلیه (مانند آمفوتریسین B، آمینوگلیکوزیدها، داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی، پنتامیدین، فوسکارنت) باید خودداری کرد. تجویز فوسکارنت قبل از این دارو عارضه کلیوی را افزایش می‌دهد. سایر عوارض جانبی شامل اوتیت، ضعف بینایی و نوتروپنی (۲۴-۱۵٪) است. مصرف همزمان پروبنسید ممکن است منجر به سمیت‌های دیگر یا تداخل دارو ـ دارو گردد (فصل ۳۶ را مشاهده کنید). سیدوفوویر جهش‌زا بوده و برای سلول‌های جنسی و جنین سمی است و باعث آدنوکارسینوم پستان در موش‌های صحرایی می‌شود.

■ داروهای ضد رتروویروس

از زمان معرفی نخستین داروی این گروه یعنی زیدوودین[1] در سال ۱۹۸۷، پیشرفت‌های زیادی در راه درمان بیماری‌های ناشی از این نوع ویروس‌ها حاصل شده است. شش کلاس از داروهای ضد رتروویروسی در دسترس قرار دارند: مهارکننده‌های نوکلئوزیدی / نوکلئوتیدی ترانس کریپتاز معکوس (NRTIها)، مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزید (NNRTIs)، مهارکننده‌های پروتئاز (PIsها)، مهارکننده‌های فیوژن، آنتاگونیست‌های گیرنده CCR5 و مهارکننده‌های زنجیره اینتگراز HIV (INSTI) (جدول ۳-۴۹). این داروها رونویسی HIV در قسمت‌های مختلف سیکل مهار می‌کند (شکل ۳-۴۹) ساختار برخی از این داروها در شکل ۳.۱-۴۹ مشاهده و مشخص شده است.

دانش گسترده در مورد دینامیک ویروس از طریق آزمودن بار و سطوح مقاومت این موضوع را مشخص نموده است که درمان ترکیبی یا عوامل قدرتمند ممکن است رونویسی ویروس‌ها را به حداقل ممکن برساند بنابراین درمان، میزان موتاسیون تجمعی را کاهش داده و احتمال بروز مقاومت را کاهش می‌دهد. بنابراین درمان ترکیبی ضد ویروس‌ها، حداقل ترکیب ۳ داروی ضد ویروس با الگوی حساسیت متفاوت روش استانداردی است. حساسیت ویروس‌ها به دارو در بین افراد و در زمینه‌های مختلف متفاوت است. بنابراین چنین ترکیبی می‌تواند رژیم تجویزی را تغییر دهد. به علاوه قدرت و حساسیت فاکتورهای مؤثری در انتخاب داروی مناسب در بیماران با الگوهای تحمل‌پذیری، هوشیاری مختلف می‌باشند. همزمان که داروهای جدید عرضه می‌شوند چندین داروی قدیمی‌تر مصرف محدودتری خواهند داشت زیرا کارآیی کمتری و فعالیت کمتری دارند. زالسیتابین (ddc: دی دئوکسی سیتیدین) که در بازار عرضه نمی‌شود.

کاهش بار ویروسی با درمان ضد ویروسی ارتباط مستقیم داشته و سبب کاهش مرگ‌ومیر می‌شود همچنین شواهد اخیر پیشنهاد می‌کند، درمان ضدرتروویروس‌ها علاوه بر بهبود روابط کلینیکی خطر بروز انتقال HIV را از طریق روابط جنسی کاهش می‌دهد. بحث ضد رتروویروس در این فصل مختص HIV-1 است. الگوی حساسیت به HIV-2 به این عوامل متنوع است. به هر حال به‌طور کلی مقاومت زیادی بر NNRTIs و سد مقاومت کمی به NTRIs و PIs موجود است. اطلاعات در مورد ماراویروک دقیق نیست.

مهارکننده‌های نوکلئوزیدی و نوکلئوتیدی ترانس کریپتاز معکوس[2] (NRTIs)

NRTIs به عنوان درمان ضد ویروسی و در ترکیب با سایر درمان‌ها کاربرد دارد. سایر درمان نظیر PI, NNRTI یا مهارکننده‌های انتیگراز کاربرد دارد. NRTIs معمولاً در افراد زوج کاربرد داشته و جهت کاهش بار ویروسی مصرف می‌شود. به هر حال NRTLsهای ترکیبی بایستی منع نمود زیرا ممکن است تداخل دارو - دارو (برای مثال دیدانوزین به همراه تنوفوویر، جدول ۴-۴۹ را ببینید) رخ دهد. الگوی مقاومت مشابه (لای وودین به همراه امتری سیتابین) یا سمیت مشترک نیز دیده می‌شود.

NRTIs با مهار رقابتی ترانس کریپتاز معکوس HIV-1 و شرکت در زنجیره DNA که سبب مهار اتصال نوکلئوتیدها می‌شود اثرات خود را اعمال می‌کند (شکل ۳-۴۹) هر کدام از این داروها نیازمند فعال‌سازی داخل سیتوپلاسمی از طریق فسفریلاسیون با آنزیم سلولی شکل به تری‌فسفات می‌باشد.

1- Zidovudine
2- Nucleoside nucleotide reverse transcriptase inhibitors

جدول ۳-۴۹ عوامل ضدویروسی که در حال حاضر در دسترس هستند.

دارو	رده دارویی	دوز توصیه‌شده در بزرگسالان	توصیه‌های تجویز	عوارض جانبی مشخص	توضیحات
آباکاویر	NRTI[1]	۳۰۰ میلی‌گرم ۲ بار یا ۶۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز	پیش از آغاز درمان ارزیابی حضور آلل HLA-B5701 توصیه می‌شود.	راش، افزایش حساسیت، تهوع، احتمال افزایش انفارکتوس میوکارد	از مصرف الکل خودداری شود.
آتازاناویر	PI[2]	۴۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز یا ۳۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز با ریتوناویر، ۱۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز، در نارسایی کبدی دوز تعدیل شود.	با غذا مصرف شود. از مصرف دارو با ddI یا آنتی‌اسیدها حداقل ۱ ساعت قبل اجتناب شود. مصرف آن با سایمتیدین و سایر داروهای کاهنده اسید ۱۲ ساعت وقفه باشد.	تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکم، سردرد، نوروپاتی محیطی، راش پوستی، هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم، افزایش فاصله PR و/یا QTc	زیرنویس ۴ را ببینید، همچنین از مصرف آن با اتراویرین، فوسامپرناویر و مهارکننده‌های پمپ پروتون اجتناب شود. از مصرف آن در بیماری شدید کبدی اجتناب کنید.
داروناویر	PI[2]	درمان تجربی: ۶۰۰ میلی‌گرم ۲ بار با ریتوناویر ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز. ۸۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز؛ قرص را می‌توان در آب حل کرد. به همراه ریتوناویر ۱۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز	با غذا مصرف شود.	اسهال، سردرد، تهوع، راش، هیپرلیپیدمی، ↑ آنزیم‌های کبدی، ↑ آمیلاز سرم	از مصرف آن در بیماران حساس به سولفات اجتناب شود. زیرنویس ۴ را برای موارد منع مصرف ببینید.
دلاویردین	NNRTI	۴۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز	از مصرف آن با ddI یا آنتی‌اسیدها حداقل به مدت ۱ ساعت اجتناب شود.	راش، ↑ آنزیم کبدی، سردرد، تهوع، اسهال	زیرنویس ۴ را برای موارد منع مصرف ببینید. همچنین از مصرف همزمان با فوسامپرناویر و ریفابوتین اجتناب شود. در موش صحرایی تراتورون است.
دیدانوزین (ddI)	NRTI[1]	قرص‌ها ۴۰۰ میلی‌گرم هر ۴ روز یا ۲۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز[3] که بر اساس وزن تعدیل می‌شود. پودر بافر شده ۲۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز[3]	۳۰ دقیقه پیش و با ۲ ساعت پس از غذا مصرف شود. مصرف آن از فلوروکینولون‌ها و تتراسایکلین‌ها حداقل ۲ ساعت به وقفه بیفتد.	نوروپاتی محیطی، پانکراتیت، اسهال، تهوع، هیپراوریسمی	از مصرف همزمان با داروهای عامل نوروپاتیک مثل استاوودین، زالسیتابین، ایزونیازید، ریباویرین و الکل اجتناب شود. به همراه بروز انفارکتوس میوکارد تنوفوویر مصرف شود.
دولوتگراویر	INST1	۵۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز	از مصرف همزمان با آنتی‌اسیدها ۲ ساعت قبل خودداری شود (۲ ساعت فاصله مصرف داشته باشد)	بی‌خوابی، سردرد، واکنش ازدیاد حساسیت، افزایش آنزیم کبدی	پاورقی ۴ را برای موارد منع مصرف ببینید. مصرف هزمان با دوفتیلید منع شده است.

جدول ۳-۴۹ عوامل ضدویروسی که در حال حاضر در دسترس هستند. (ادامه)

دارو	رده دارویی	دوز توصیه‌شده در بزرگسالان	توصیه‌های تجویز	عوارض جانبی مشخص	توضیحات
افاویرنز	NNRTI	۶۰۰mg چهار بار در روز	با معدهٔ خالی مصرف شود. دوز زمان خواب به منظور پیشگیری از عوارض جانبی در CNS توصیه می‌شود.	عوارض جانبی عصبی، راش، ↑ آنزیم‌های کبدی، سردرد، تهوع	زیرنویس ۴ را به منظور مشخص شدن موارد منع مصرف را ببینید. در پریمات‌ها تراتوژن است.
الویتگراویر	INST	۱۵۰mg، چهار بار در روز تنها به صورت فرآورده‌های ترکیبی با کوبیسیستات، تنوفوویر و امتری‌سیتابین در دسترس است.	با غذا مصرف شود	در حال بررسی	کلیرانس در شرایطی که کراتینین بالای ۷۰mL/min است نباید مصرف شود. در صورتی که کلیرانس کراتینین کمتر از ۵۰mL/min باشد بایستی مصرف آن قطع شود.
امتری‌سیتابین	NRTI[1]	۲۰۰mg، چهار بار در روز قرص‌ها می‌توانند در آب حل شوند.	محلول خوراکی بایستی در یخچال نگهداری شود.	سردرد، اسهال، تهوع، آستنی هیپرپیگمانتاسیون پوستی	از مصرف همزمان با لامی‌وودین اجتناب شود. از مصرف همزمان دی‌سولفیرام و مترونیدازول با محلول خوراکی این دارو اجتناب شود.
انفوویرتید	مهارکننده الحاق	۹۰mg زیرجلدی دو بار در روز	در دمای اتاق به‌صورت پودر نگهداری شود. به محض تولید محلول در یخچال نگهداری شود.	واکنش‌های محل تزریق، واکنش افزایش حساسیت	
اتراویرین	NNRTI	۲۰۰mg دو بار در روز	پس از غذا مصرف شود. با معده خالی مصرف نشود.	راش، تهوع، اسهال	پاورقی ۴ را بر موارد منع مصرف ببینید. از مصرف همزمان با NNRTIs، ایندیناویر، آتازاناویر - ریتوناویر، فوسامپرناویر- ریتوناویر، تیپراناویر - ریتوناویر یا PI خودداری شود.
فوسامپرناویر	PI[2]	۱۴۰۰mg، دو بار در روز یا ۷۰۰mg، دو بار در روز به همراه ریتانوویر یا ۱۰۰mg، دو بار در روز یا ۱۴۰۰mg، روزانه به همراه ریتاناویر یا ۱۰۰ یا ۲۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز مصرف شود. در بیماری‌های کبدی دوز تعدیل شود.	حداقل ۱ ساعت در مصرف همزمان با آنتی‌اسیدها یا دیدانوزین وقفه بیفتد. از مصرف همزمان با غذاهای پرچرب اجتناب شود.	اسهال، تهوع، استفراغ، هیپرتری‌گلیسریدمی، راش، سردرد، پارستزی، افزایش آنزیم کبدی	پاورقی ۴ را برای داروهایی که منع مصرف دارد ببینید. با اتراویرین مصرف نشود. با لوپیناویر و ریتوناویر یا در نارسایی شدید کبدی اجتناب شود. از مصرف همزمان با دی‌سولفیرام، مترونیدازول، ویتامین E، الکل، ریتوناویر با محلول‌های خوراکی این دارو اجتناب شود.

جدول ۳-۴۹ عوامل ضدویروسی که در حال حاضر در دسترس هستند. (ادامه)

دارو	رده دارویی	دوز توصیه‌شده در بزرگسالان	توصیه‌های تجویز	عوارض جانبی مشخص	توضیحات
ایندیناویر	PI[۲]	۸۰۰mg، سه بار در روز یا ۸۰۰mg، دو بار در روز با ریتوناویر و یا ۲۰۰mg–۱۰۰، دو بار در روز مصرف شود. دوز دارو در نارسایی کبدی تعدیل شود.	با معده خالی مصرف شود. در مصرف همزمان آن با ddI ۱ ساعت وقفه باشد. در ظروف اصلی نگهداری شود تا از تخریب دارو اجتناب شود.	سنگ‌های کلیوی، تهوع، هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم، آستنی، تاری دید	پاورقی ۴ را به منظور موارد منع مصرف ببینید. از مصرف همزمان با استراویرین اجتناب شود.
لامی‌وودین	NRTI[۱]	۱۵۰mg، دو بار یا ۳۰۰mg، چهار بار[۳] در روز مصرف شود.		تهوع، سردرد، سرگیجه، خستگی	از مصرف همزمان با زالیستابین اجتناب شود.
لوپیناویر / ریتانوویر	PI/PI[۲]	درمان تجربی: ۴۰۰mg/ ۱۰۰mg، دو بار در روز. درمان اصلی: ۸۰۰mg/ ۲۰۰mg، چهار بار در روز که ممکن است در نارسایی کبدی به تعدیل دوز نیاز باشد.	با غذا مصرف شود. در مصرف همزمان با ddI حداقل ۱ ساعت وقفه بیفتد. کپسول و محلول در یخچال نگهداری شود.	اسهال، درد شکم، تهوع، هیپرتری گلیسریدمی، سردرد، ↑ آنزیم کبدی	پاورقی ۴ را به منظور موارد منع مصرف ببینید. از مصرف همزمان با فوسامپرناویر دی‌سولفیرام و مترونیدازول اجتناب شود. زیرنویس ۴ را ببینید تا موارد احتیاطی را بیشتر بدانید.
ماراویروک	مهارکننده CCR5	۳۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز ۱۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به همراه مهارکننده‌های CYP3A؛ ۶۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به همراه القاکننده‌های CYP3A		درد عضلات و مفاصل، اسهال، اختلالات خواب، ↑ آنزیم‌های کبدی	زیرنویس ۴ را ببینید تا موارد احتیاطی را بیشتر بدانید.
نلفیناویر	PI[۲]	۷۵۰mg، سه بار یا ۱۲۵۰mg، دو بار	به همراه غذا مصرف شود.	اسهال، هپاتیت، ازدیاد حساسیت	به منظور کنترل داروهایی که نباید همزمان مصرف شود، زیرنویس ۴ را ببینید. از مصرف همزمان با آترواویرین اجتناب شود.
نوی‌راپین	NNRTI	۲۰۰mg، دو بار در روز و در نارسایی کبدی دوز تعدیل شود.	دوز را به‌صورت پلکانی از ۲۰۰mg روزانه به مدت ۱۴ روز شروع می‌کنیم تا احتمال بروز راش کاهش یابد.	راش، هپاتیت (گاهاً به صورت فلومینانت)، تهوع، سردرد	زیرنویس ۴ را برای موارد منع مصرف ببینید. از مصرف همزمان با آتازاناویر اجتناب شود.

جدول ۳-۴۹ عوامل ضدویروسی که در حال حاضر در دسترس هستند. (ادامه)

دارو	رده دارویی	دوز توصیه‌شده در بزرگسالان	توصیه‌های تجویز	عوارض جانبی مشخص	توضیحات
رالتگراویر	مهارکننده اینتگراز (INSTI)	۴۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز و افزایش دوز تا ۸۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز (در صورت تجویز ریفامپین)	در صورت مصرف همزمان آنتی‌اسیدها وقفه ۴ ساعته بین این دو را بایستی رعایت نمود.	اسهال، تهوع، خستگی، سردرد، سرگیجه، خارش و درد عضلانی، ↑ کراتین کیناز، واکنش‌های ازدیاد حساسیت	
ریلپیناویر	NNRTI	۲۵mg، چهار بار در روز	به همراه غذا مصرف شود از مصرف همزمان با مهارکننده‌های پمپ پروتون اجتناب شود. در مصرف همزمان آنتی‌اسیدها حداقل ۴ ساعت بیفتد	بی‌خوابی، افسردگی، راش، افزایش آنزیم‌های کبدی	زیرنویس ۴ را به منظور داروهایی که منع مصرف دارند ببینید.
ریتوناویر	PI[۲]	۶۰۰mg دو بار در روز	به همراه غذا مصرف شده و در صورت مصرف با ddI وقفه ۲ ساعته بین ۲ دارو رعایت شود. دوز طبقه‌بندی شده به میزان ۳۰۰mg، دو بار در روز طی ۲-۱ هفته به منظور بهبود تحمل دارویی صورت پذیرد، کپسول‌ها را در یخچال نگهداری کرده اما محلول‌های خوراکی را در دمای معمولی حفظ کنید.	تهوع، اسهال، پارستزی، هپاتیت	زیرنویس ۴ را به منظور موارد منع مصرف ببینید. از مصرف دی‌سولفیرام مترونیدازول به همراه محلول خوراکی این دارو اجتناب شود.
ساکیناویر	PI[2]	۱۰۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز و ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز	می‌توان ۲ ساعت پس از صرف غذا دارو را استفاده کرد. نگهداری در یخچال توصیه می‌شود.	تهوع، اسهال، رینیت، درد شکم، راش، دیس‌پسی	زیرنویس ۴ را به منظور موارد منع مصرف ببینید. از مصرف این دارو در موارد در نارسایی کبدی اجتناب شود. از مصرف همزمان با کپسول‌های سیر خودداری شود. به منظور اجتناب از حساسیت نیز تمهیداتی اندیشیده شود.
استاوودین	NRTI[۱]	۳۰ تا ۴۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز که براساس وزن تعدیل می‌شود.		نوروپاتی محیطی، لیپودیستروفی، هیپرلیپیدمی، ضعف عصبی و عصبی (نادر می‌باشد) پانکراتیک	از مصرف همزمان با زیداوودین و داروهای ایجاد کننده نوروپاتیک (نظیر ddI، زالسیتابین، ایزونیازید) اجتناب شود.

جدول ۳-۴۹ عوامل ضدویروسی که در حال حاضر در دسترس هستند. (ادامه)

دارو	رده دارویی	دوز توصیه‌شده در بزرگسالان	توصیه‌های تجویز	عوارض جانبی مشخص	توضیحات
تنوفوویر	NRTI[۱]	۳۰۰mg، چهار بار در روز	به همراه غذا مصرف شود.	تهوع، اسهال، استفراغ، نفخ شکمی، سردرد، نارسایی کلیه	از مصرف همزمان با آتازاناویر و پروبنسید و دیانوزین اجتناب شود.
تیپراناویر	PI[2]	۵۰۰mg، دو بار در روز و یا ۲۰۰mg، دو بار در روز (در صورت مصرف با ریتوناویر) از مصرف دارو در نارسایی کبدی اجتناب شود.	به همراه غذا مصرف شود. در صورت مصرف با ddI حداقل ۲ ساعت بین دو دارو وقفه باشد. از مصرف آنتی‌اسیدها با این دارو اجتناب شود. از مصرف در بیماران حساس به سولفا نیز اجتناب شده، این دارو بایستی در یخچال نگهداری شود.	اسهال، تهوع، استفراغ، درد شکم، راش، ↑ آنزیم‌های کبدی، هیپرکلسترولمی هیپرتری گلیسریدمی	زیرنویس ۴ را ببینید. از مصرف همزمان با فوسامپرناویر، ساکی‌ناویر، اتاناویر اجتناب شده و در بیماران در معرض خطر خونریزی مصرف نشود.
زیدوودین	NRTI[۱]	۲۰۰mg، سه بار یا ۳۰۰mg، دو بار در روز		آنمی ماکروسیتیک، نوتروپنی، تهوع، سردرد، بی‌خوابی، آستنی	از مصرف همزمان با استاوودین و داروهای سرکوب‌کننده مغز و استخوان (نظیر گان‌سیکلوویر و ریباویرین) اجتناب شود.

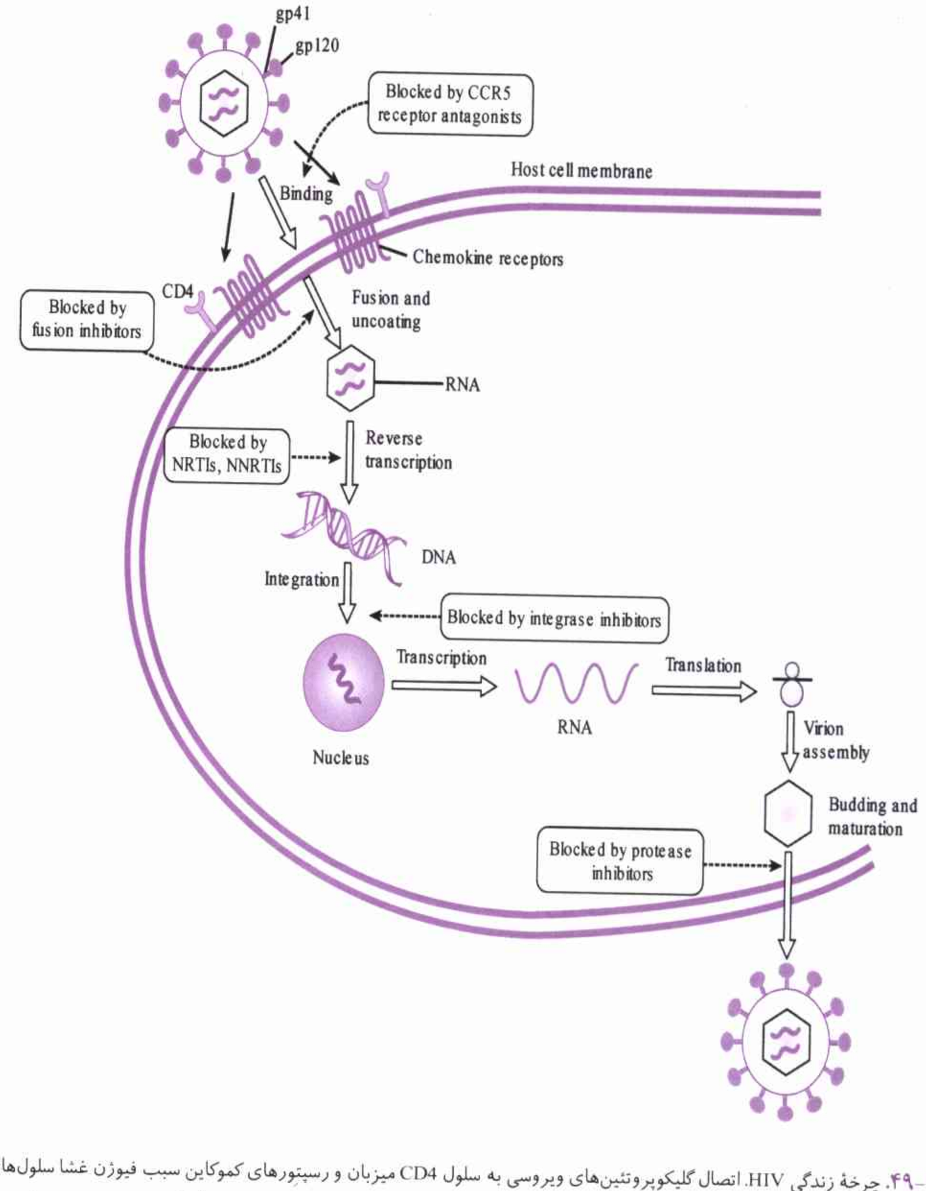
۱. تمام عوامل NRTI، شامل تنوفوویر می‌تواند به عنوان عارضه جانبی خطر بروز اسیدوز لاکتیک و استئاتوز کبدی را افزایش دهد.

۲. تمامی عوامل PI، به استثنای فوسامپرناویر، خطر بروز هیپرلیپیدمی، ارتشاح ناموزون چربی، هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین به‌عنوان عارضه جانبی را افزایش دهد.

۳. در نارسایی کلیه دوز دارو تعدیل می‌شود.

۴. به دلیل تغییر بروز سیستمیک از مصرف همزمان آن با داروهای ضد آریتمی (فلکائینید، پروپافنون)، آنتی‌هیستامین‌ها (آستیمزول، ترفنادین) آرامبخش و خواب‌آور (آلپرازولام، دیازپام، فلورازپام، میدازولام، تریازولام، ترازودون، کلرازپات)، نورولپتیک (پیموزید)، مشتق آلکالوئید ارگوت، مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (آتورواستاتین، سیمووastاین، لوواستاتین، رسوواستاتین)، ضد تشنج‌ها (فنوباربیتال، فنی‌توئین) ضدبارداری‌های خوراکی (اتینیل استرادیول / نورتیندرون استات)، سیزاپراید، ریفامپینهٔ ریفاپنتین و St.Johnswort خودداری شود. داروهایی که بایستی با احتیاط مصرف شوند و امکان تغییر سطح دارو را ایجاد می‌کنند شامل آمیودارون، بی‌پیریدیل، کینیدین، لیدوکائین، نیفدیپین، نیکاردیپین، فلودیپین، سیلدنافیل، واردنافیل، تادانافیل، آلفیوژن، وارفارین، لوودوپا، تاکرولیموس، سیکلوسپورین، راپامایسین، وری‌کونازول، ایتراکونازول، کتوکونازول، کابامازپین، دزیپرامین، بوپروپیون، دوفتیلید، فوتیکازون، اتوواکون، داپسون، دگزامتازون، متادون، اومپرازول، لانسوپرازول و ایرینوتکان می‌باشد. دوز ریفابوتین و کلاریترومایسین در مصرف هزمان بایستی کاهش یابد.

NNPTI، مهارکننده‌های ترانس کریپتاز غیرنوکلئوزیدی؛ NRTI، مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی / نوکلئوتیدی؛ PI: مهارکننده پروتئاز



شکل ۳-۴۹. چرخهٔ زندگی HIV. اتصال گلیکوپروتئین‌های ویروسی به سلول CD4 میزبان و رسپتورهای کموکاین سبب فیوژن غشا سلول‌های میزبان و ویروسی از طریق gp41 شده و ورود ویروس به داخل سلول میزبان می‌شود. پس از بدون پوشش‌شدن[1]، آنزیم ترانس کریپتاز معکوس با کپی‌برداری از ژنوم RNA تک رشته‌ای HIV، DNA دو رشته‌ای را می‌سازد که با ژنوم سلول میزبان ادغام می‌شود. رونویسی ژن با آنزیم‌های سلول میزبان سبب تولید RNA پیامبر می‌شود. این RNA به پروتئین‌هایی ترجمه می‌شود که به صورت ویریون‌های غیر عفونت‌زای نابالغ بسته‌بندی شده و از غشای سلول میزبان جوانه می‌زنند. بلوغ این ذرات به ویریون‌های عفونت‌زای بالغ با شکافت[2] پروتئولیتیک همراه است. NNRTIs= مهارکننده‌های آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی، NRTIs= مهارنکننده‌های نوکلئوزیدی و نوکلئوتیدی ترانس‌کریپتاز معکوس.

1- Uncoating　　2- Cleavage

جهش‌های مقاومت شایع شامل D67N ،L74V ،M184V، و M41L هستند. در رژیم‌هایی که M1847 کاملاً سرکوب کننده نمی‌باشند، درمان لامی‌وودین و اِمتریسیتابین تمایل به انتخاب سریع جهش M184V دارند؛ به هر حال، گرچه این جهش با کاهش حساسیت به آباکاویر، دیدانوزین، و زالسیتابین همراه است، حضور آن ممکن است حساسیت به زیدوودین را به حالت اول برگرداند. جهش K65R با کاهش حساسیت به تنوفوویر، آباکاویر، لامی‌وودین و امتری‌سیتابین همراه است.

همهٔ NRTIها ممکن است سبب عوارض میتوکندریال احتمالاً به علت مهار DNA پلی‌مراز گامای آن شوند. عارضه کمتر معمول آنها می‌تواند اسیدوز لاکتیک با استئاتوز کبدی باشد که می‌تواند کشنده باشد. درمان با NRTI باید در زمان افزایش سریع آمینوترانسفرازهای کبد، هپاتومگالی پیشرونده یا اسیدوز متابولیک با دلیل ناشناخته فوری قطع شود. آنالوگ‌های تیمیدینی زیدووودین و استاوودین ممکن است به صورت خاص با دیس‌لیپیدمی و مقاومت به انسولین همراه باشند. همچنین شواهد اخیر پیشنهادکننده افزایش احتمال خطر آنفارکتوس میوکارد در بیمارانی است که آباکاویر دریافت می‌کنند؛ این موضوع نیازمند تحقیقات بیشتری است.

آباکاویر

آنالوگ گوانوزینی است که به خوبی پس از بلع جذب می‌شود (۸۳٪) و جذب آن تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. نیمه عمر خونی آن ۱/۵ ساعت می‌باشد. این دارو متحمل گلوکورونیداسیون و کربوکسیلاسیون کبدی می‌گردد. اگرچه دارو توسط الکل دهیدروژناز متابولیزه می‌شود اما سطح سرمی دارو ممکن است با مصرف همزمان با الکل (برای مثال اتانول) افزایش یابد. غلظت آن در مایع مغزی نخاعی نزدیک به یک سوم میزان پلاسمایی آن است آباکاویر اغلب با لامی‌وودین به کار رفته و فرمولاسیون ترکیبی در دسترس است. آباکاویر همچنین به صورت دوزهای ثابت روزانه و در ترکیب با لامی‌وودین و زیدوویدن مصرف می‌شود.

برای ایجاد مقاومت بالا به این دارو حتماً دو یا سه جهش همزمان مورد نیاز است و بنابراین مقاومت به آهستگی ایجاد می‌شود.

واکنش‌های فوق حساسیتی که گاهی کشنده هستند در حدود ۸٪ بیماران دریافت‌کنندهٔ این دارو دیده شده و ممکن است با مصرف دوزهای یک بار در روز نیز به‌طور شدیدی دیده شود. علائم عمومی ایجاد شده طی ۶ هفته نخست درمان عبارتند از: تب، بی‌خوابی، تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکمی. علائم تنفسی از قبیل تنگی نفس، فارنژیت و سرفه نیز گاهی رخ می‌دهند و در ۵۰٪ بیماران بثورات جلدی عارض می‌شود. ناهنجاری‌های آزمایشگاهی از قبیل افزایش متوسط آمینوترانسفرازهای سرمی یا کراتین ـ کیناز نیز گاهی پیش می‌آید. البته این ناهنجاری‌ها غیراختصاصی هستند. اگرچه این نشانه‌ها اغلب با قطع درمان به سرعت رفع می‌شوند، شروع مجدد درمان با این دارو سبب بازگشت علائم در طول چند ساعت می‌شود که ممکن است کشنده باشند. برای تشخیص بیمارانی که در معرض واکنش‌های ازدیاد حساسیتی ناشی از آباکاویر هستند، آزمایش برای آلل HLA-B*5701 قبل از شروع درمان با آباکاویر پیشنهاد می‌گردد. اگرچه که ارزش پیش‌بینی موارد مثبت با این تست تنها ۵۰٪ است اما ارزش پیش‌بینی موارد منفی با این تست تقریباً ۱۰۰٪ است.

سایر اثرات جانبی شامل بثورات، تب، تهوع، استفراغ، اسهال، سردرد، تنگی نفس، خستگی و پانکراتیت (به ندرت) است. به دلیل احتمال افزایش خطر حوادث میوکاردیال، آباکاویر در بیماران با عوامل خطر قلبی موجود، باید با احتیاط مصرف شود. آباکاویر ممکن است سطح متادون را کاهش دهد. بیمارانی که این دو دارو را به‌طور همزمان مصرف می‌کنند بایستی از نظر علائم سندرم ترک پایش شده و حتی ممکن است نیاز به افزایش دوزهای متادون داشته باشند.

دیدانوزین[1]

دیدانوزین (ddI) یک آنالوگ سنتتیک از دِاکسی‌آدنوزین (شکل ۲-۴۹) است. فراهمی‌زیستی خوراکی آن حدود ۴۰٪ است. بهتر است دارو با معدهٔ خالی مصرف شود. برای پیشگیری از خنثی شدن با اسید معده، نیاز به فورمولاسیون‌های بافری می‌باشد (جدول ۳-۴۹). غلظت آن در مایع مغزی نخاعی حدود ۲۰٪ غلظت‌های سرمی است. نیمه عمر خونی آن ۱/۵ ساعت است امّا نیمه عمر داخل سلولی ترکیب فعال شده، ۲۴-۲۰ ساعت می‌باشد. دارو هم با متابولیسم سلولی و هم دفع کلیوی حذف می‌گردد.

عارضه اصلی بالینی مرتبط با دیدانوزین، پانکراتیت وابسته به دوز است. سایر عوامل خطر برای پانکراتیت (مانند وابستگی به الکل، هیپرتری‌گلیسیریدمی) موارد منع نسبی مصرف دارو

1- Didanosine

جدول ۴-۴۹ تداخلات بالینی قابل توجه دارو ـ دارو متعلق به ترکیبات ضد رتروویروسی دو دارویی[1]

دارو	داروهایی که مقادیر سرمی داروی مورد نظر را افزایش می‌دهند	داروهایی که مقادیر سرمی داروی مورد نظر را کاهش می‌دهند
آتازاناویر	ریتوناویر	دیدانوزین، افاویرنز، اتراویرین، نوی‌راپین، استاوودین، تنوفوویر، تیپراناویر
داروناویر	ایندیناویر	لوپی‌ناویر / ریتوناویر، ساکی‌ناویر
دلاویریدین		آمپرناویر، دیدانوزین، فوسامپرناویر
دیدانوزین	تنوفوریر	آتازاناویر، ریتوناویر
دولوتگراویر		افاویرنز، اتاناویر
افاویرنز	داروناویر	اِتراویرین، نوی‌راپین
اتراویرین	آتازاناویر، لوپیناویر/ریتوناویر	داروناویر، افاویرنز، نوی‌راپین، ریتوناویر، ساکیناویر، تنوفوویر، تیپراناویر
فوسامپرناویر	آتازاناویر، دلاویردین، اِتراویرین، نوی‌راپین	دیدانوزین، افاویرنز، لوپیناویر/ریتوناویر، نوی‌راپین، تیپراناویر
ایندیناویر	داروناویر، دلاویردین، نلفیناویر، ریتوناویر	دیدانوزین، افاویرنز، اِتراویرین، نوی‌راپین
لوپیناویر/ریتوناویر	داروناویر، دلاویردین	دیدانوزین، افاویرنز، نلفیناویر، نوی‌راپین تیپراناویر
ماراویروک	آتازاناویر، داروناویر، لوپیناویر/ ریتوناویر، نوی‌راپین، ساکی‌ناویر، ریتوناویر	افاویرنز، اتراویرین، تیپراناویر
نلفیناویر	دلاویردین، ایندیناویر، ریتوناویر	
نوی‌راپین		اتراویرین
رالتگراویر	آتازاناویر	اتراویرین، تیپراویرین
ساکی‌ناویر	آتازاناویر، دلاویردین، ایندیناویر، لوپیناویر/ریتوناویر، نلفیناویر، ریتوناویر	افاویرنز، نوی‌راپین، تیپراناویر
تنوفوویر	آتازاناویر	
تیپراناویر		افاویرنز

۱. در صورت تجویز همزمان دوز تعدیل می‌شود.

هستند. از مصرف داروهایی که به طور بالقوه می‌توانند سبب پانکراتیت شوند، از جمله زالسیتابین، استاوودین و هیدروکسی اوره باید خودداری نمود. (جدول ۳-۴۹). خطر بروز نوروپاتی محیطی حسی دیستال (سمیت بالقوه دیگر) ممکن است با افزایش مصرف همزمان استاوودین، ایزونیازید، وین کریستین یا ریباویرین دیده شود. سایر عوارض جانبی گزارش شده، نوروپاتی محیطی دیستال، اسهال (به‌ویژه با مصرف فرمولاسیون بافری) هپاتیت، زخم مری، کاردیومیوپاتی و عوارض سیستم عصبی مرکزی (سردرد، تحریک‌پذیری، بی‌خوابی) و هیپرتری‌گلیسریدمی است. هیپراوریسمی بدون علامت می‌تواند سبب حملات نقرسی در افراد مستعد بشود. مصرف همزمان با آلوپورینول ممکن است سطح دیدانوزین را افزایش دهد. گزارش‌هایی مبنی بر تغییرات در شبکیه و نوریت بینایی در بیماران دریافت‌کنندهٔ دیدانوزین به‌ویژه در بزرگسالانی که دوزهای بالا دریافت کرده‌اند و نیز در بچه‌ها وجود دارد. از این رو معاینات منظم شبکیه چشم ضروری است. به نظر می‌رسد لیپوآتروفی در بیمارانی که دیدانوزین و سایر آنالوگ‌های تیمیدین را دریافت کرده‌اند بسیار رایج باشد.

بافر موجود در قرص‌ها و پودر دیدانوزین با جذب ایندیناویر، دلاویردین، آتازاناویر، داپسون، ایتراکونازول و عوامل فلوروکینولون تداَخل دارد؛ بنابراین باید در زمان‌های مجزا به کار برده شوند. مقادیر سرمی دیدانوزین در صورت استفادهٔ همزمان با تنوفوویر یا گان‌سیکلوویر افزایش و با مصرف آتازاناویر[1]، دلاویردین[2]، ریتوناویر[3]، تیپراناویر[4] و متادون (جدول ۴-۴۹) کاهش می‌یابد. دیدانوزین نبایستی با داروهایی نظیر ریباویرین ترکیب شود.

1- Atazanavir
2- Delavirdine
3- Ritonavir
4- Tipranavir

امتری‌سیتابین[1]

امتری‌سیتابین (FTC) آنالوگ یددار شده لامی‌وودین با نیمه عمر بالای داخل سلولی (بیشتر از ۲۴ ساعت) است که به صورت یک بار در روز تجویز می‌گردد (شکل ۲-۴۹). فراهمی‌زیستی خوراکی این کپسول‌ها ۹۳٪ بوده و تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد، اما نفوذ آن به داخل مایع مغزی ـ نخاعی پایین است. دفع دارو از راه فیلتراسیون گلومرولی و ترشح فعال توبولی صورت می‌گیرد و میانگین نیمه عمر خونی آن حدود ۱۰ ساعت است.

محلول خوراکی این دارو محتوی پروپیلن گلیکول[2] بوده و مصرف آن و برای خردسالان، زنان باردار، بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا کبدی و نیز بیمارانی که مترونیدازول یا دی‌سولفیرام[3] مصرف می‌کنند، منع شده است. از آنجایی که امتری‌سیتابین[4]، در شرایط آزمایشگاهی فعالیت ضد HBV دارد، اگر درمان در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HIV و HBV دچار وقفه شود یا قطع گردد، کنترل دقیق بیماران ضروری است، زیرا احتمال شعله‌ورشدن دوباره بیماری هپاتیت وجود دارد.

امتری‌سیتابین اغلب با تنوفوویر مصرف می‌شود و به‌صورت مقادیر یکبار در روز و در دوزهای ثابت و به صورت ترکیبی با افاویرنز، دیلپیویرین و یا التیوگراویر به همراه کوبیسیتات (عامل یادآور) و یا به تنهایی مصرف می‌شود. در مطالعه اخیر که با دارونما کنترل شد مصرف امتری‌سیتابین و تنوفوویر به عنوان پروفیلاکسی مؤثر بوده و میزان ابتلا به HIV را در مردان همجنس‌گرا، زنان و در مردانی که از نظر جنسی فعالند و افرادی که از طریق تزریق داروهای مختلف را سوءمصرف می‌کنند. کاهش داد.

جهش M184V/I نیز مشابه لامی‌وودین اغلب با مصرف امتری‌سیتابین مرتبط بوده و ممکن است در بیمارانی با رژیم‌های درمانی HAART که کاملاً سرکوب‌کننده نیستند، به سرعت ایجاد شود. به علت این که مکانیسم عمل و ایجاد مقاومت نسبت به لامی‌وودین و امتری‌سیتابین مشابه است، بنابراین مصرف ترکیبی این دو توصیه نمی‌گردد.

شایع‌ترین عوارض جانبی ناشی از امتری‌سیتانین عبارتند از: سردرد، اسهال، تهوع، ضعف. علاوه بر این، ممکن است افزایش رنگدانه‌های پوستی[5] کف پا و دست در ۳ درصد بیماران مشاهده گردد. این مقدار در مورد نژادهای آفریقایی ـ آمریکایی به بیشتر از ۱۳ درصد افزایش می‌یابد.

لامی‌وودین

لامی‌وودین (3TC)، آنالوگ سیتوزین (شکل ۳.۱-۴۹) است که در محیط آزمایشگاه فعالیت ضد HIV-1 دارد. لامی‌وودین با انواع مختلفی از آنالوگ‌های نوکلئوتیدی از قبیل زیدوودین و استاودین، علیه سوش‌های مقاومت و حساس HIV-1 نسبت به زیدوودین، اثر سینرژیک دارد. همچون امتری‌سیتابین، لامی‌وودین بر ضد HBV اثر می‌کند بنابراین قطع مصرف آن در بیمارانی که به HIV و HBV مبتلا هستند ممکن است سبب تشدید بیماری هپاتیت در آنها شود.

فراهمی‌زیستی لامی‌وودین خوراکی بیشتر از ۸۰ درصد بوده و وابسته به غذا نیست. در کودکان میانگین نسبت لامی‌وودین موجود در مایع مغزی ـ نخاعی به پلاسما ۰/۲ است. نیمه عمر خونی ۲/۵ ساعت است. ولی نیمه عمر ترکیب تری‌فسفاته، ۱۴-۱۱ ساعت است. مقدار زیادی از لامی‌وودین بدون تغییر در ادرار دفع می‌گردد (جدول ۵-۴۹). لامی‌وودین اغلب در ترکیب با زیدوودین و آباکاوویر به صورت دوزهای ثابت مورد مصرف یک بار در روز و فرمولاسیون‌های ترکیبی وجود داشته و تجویز می‌شود.

اثرات نامطلوب احتمالی عبارتند از: سردرد، سرگیجه، بی‌خوابی، خستگی و ناراحتی‌های گوارشی، هرچند این علایم خفیف هستند. فراهمی‌زیستی، لامی‌وودین هنگام تجویز همزمان با تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول افزایش می‌یابد. لامی‌وودین و زالسی‌تابین ممکن است از فسفریله‌شدن داخل سلولی یکدیگر جلوگیری کنند، بنابراین تا حد امکان باید از استفاده همزمان آنها خودداری گردد.

استاوودین[6]

استاوودین (d4T)، آنالوگ تیمیدین است. فراهمی‌زیستی خوراکی آن بالا بوده (۸۶٪) و غیر وابسته به غذا است. نیمه عمر خونی و داخل سلولی آن به ترتیب ۱/۱ و ۳/۵-۳ ساعت است. میانگین غلظت آن در مایع مغزی نخاعی ۵۵٪ میانگین غلظت آن در پلاسما است. دفع از راه ترشح فعال توبولی و فیلتراسیون گلومرولی صورت می‌گیرد.

مهم‌ترین سمیت آن دارو، نوروپاتی اعصاب محیطی است. بروز نوروپاتی هنگامی که استاوودین همراه با سایر داروهای

1- Emtricitabin
2- Propylene glycol
3- Disulfiram
4- Emtricitabine
5- Hyperpigmentation
6- Stavudine

جدول ۵-۴۹ کاربرد داروهای ضد ویروسی در بارداری[۱]

داروهای توصیه‌شده	داروهای جایگزین
مهارکنندگان نوکلئوتیدی و نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس (NRTIها)	
زیدوودین، لامی‌وودین	تنوفوویر، امتری‌سیتابین، آباکاویر
مهارکنندگان غیر نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس (NNRTIها)	
نووی‌راپین	
مهارکنندگان پروتئاز (PIها)	
لوپیناویر، ریتوناویر، آتازاناویر / ریتوناویر	دارون‌اویر، ساکیناویر

۱. اطلاعات مورد نظر برای تجویز تمام مهارکننده‌ها در بارداری هنوز کامل نیست.

القاءکننده نوروپاتی از قبیل دیدانوزین و زالسی‌تابین، وین کریستین، ایزونیازید با ریباویرین تجویز گردد، یا در بیماران با سرکوب ایمنی پیشرفته افزایش می‌یابد. این علائم معمولاً به طور کامل بعد از قطع دارو برطرف می‌گردند. در بعضی موارد ممکن است، دوز کاهش یافته‌ای از دارو با احتیاط دوباره آغاز گردد. سایر اثرات نامطلوب احتمالی عبارتند از: پانکراتیت، درد مفاصل و افزایش آنزیم‌های آمینوترانسفرازهای سرمی. اسیدوز لاکتیک و هپاتیت استئاتوز و نیز لیپوتروفی در بیمارانی که استاوودین استفاده می‌کنند، بیشتر از کسانی که از سایر داروهای NRTI استفاده می‌کنند، دیده می‌شود. علاوه بر این از آنجایی که استفاده همزمان استاوودین و دیدانوزین ممکن است باعث افزایش بروز اسیدوز لاکتیک و التهاب پانکراس گردد، بنابراین باید از استفاده همزمان آنها خودداری نمود. ترکیب این دو دارو باعث مرگ تعدادی از زنان باردار مبتلا به HIV گردیده است. یک اثر جانبی نادر دیگر این ترکیب دارویی، تضعیف عصبی ماهیچه‌ای به سرعت پیشرونده است. از آنجایی که زیدوودین ممکن است باعث کاهش فسفریلاسیون استاوودین گردد، از این‌رو نباید این دو دارو همراه یکدیگر استفاده شوند.

تنوفوویر[۱]

تنوفوویر، فسفونات نوکلئوزیدی غیر حلقوی بوده و آنالوگی از آدنوزین است. تنوفوویر مثل سایر آنالوگ‌های نوکلئوتیدی باعث مهار کامل آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس HIV می‌گردد و این دارو بعد از قرارگرفتن در داخل DNA باعث خاتمه زنجیره می‌گردد. به هر حال دو تا از سه فسفوریلاسیون داخل سلولی برای مهار سنتز DNA مورد نیاز است. تنوفوویر همچنین برای درمان بیماران مبتلا با عفونت‌های HBV به‌کار می‌رود.

تنوفوویر دیسوپاکسیل فومارات[۲] فرم پیش دارویی فعال از تنوفوویر است. فراهمی‌زیستی خوراکی در بیماران ناشتا حدود ۲۵٪ بوده و بعد از یک وعده غذایی پرچرب تا ۳۹٪ افزایش می‌یابد. طولانی بودن نیمه عمر سرمی (۱۷-۱۲ ساعت) و نیمه عمر داخل سلولی دارو امکان تجویز یک بار در روز آن را میسر می‌سازد. دفع دارو با ترشح فعال توبولی و فیلتراسیون گلومرولی صورت می‌گیرد. و تعدیل دوز بیماران با نارسایی کلیوی توصیه می‌شود.

تنوفوویر اغلب همراه امتری‌سیتابین به صورت دوزهای ثابت یک بار در روز مصرف می‌شود و یا فورمولاسیون ترکیبی، با قابلیت تجویز یک بار در روز (دوز ثابت) به تنهایی و یا در ترکیب با افاویرنز ریلپیناویر و الویتگراویر به اضافه کوبیسستات در مردان و زنان بیش‌فعال جنسی و افرادی که بصورت تزریقی دارو مصرف می‌کنند در دسترس است. مطالعه کنترل شده با دارونما نشانگر این است که امتری‌سیتابین و تنوفوویر به عنوان پروفیلاکسی پیش از مواجهه با HIV در مردان همجنس‌باز که به ندرت نیازمند قطع دارو هستند مؤثر است.

جهش ابتدایی همراه با مقاومت به تنوفوویر، K65R می‌باشد.

شکایت‌های گوارشی (از قبیل تهوع، اسهال، استفراغ و نفخ) شایع‌ترین اثرات نامطلوب دارویی هستند که به ندرت نیازمند قطع دارو هستند. اگرچه که تنوفوویر به همراه لاکتوز فرموله می‌شود اما ممکن است در برخی بیماران عدم تحمل به لاکتوز نیز بروز کند. به‌ندرت رفع این علایم به قطع درمان نیاز پیدا می‌کند. سایر اثرات احتمالی نامطلوب شامل سردرد، ضعف، راش و سرگیجه است. از دست دادن عملکرد کلیوی به واسطه مصرف همزمان رژیم PI به دست می‌آید. سندرم حاد کلیوی و سندرم فانکونی نیز گزارش شده است. به همین دلیل تنوفوویر بایستی با احتیاط در افراد با خطر کلیه مصرف شود کراتینین سرم بایستی در طول درمان با تنوفوویر مانیتور شود. همچنین پروتئینوری، گلیکوزاوری با فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۳۰mL/m/u نیز ممکن است رخ دهد. توبولوپاتی پروگزیمال کلیوی همراه با تنوفوویر باعث افزایش دفع کلیوی فسفات و کلسیم شده و نقایص ۱- هیدروکسیلاسیون ویتامین D ایجاد می‌کند، تحقیقات پیش‌بالینی در بسیاری گونه‌های حیوانی نشانگر سمیت

1- Tenofovir 2- Disopoxilfumarate

استخوانی (مثلاً، اوستئومالاسی) است. پایش دانسیتهٔ معدنی استخوان برای مصرف طولانی‌مدت دارو به همراه فاکتورهای خطر اوستئوپروز یا اوستئوپروز شناخته شده و همچنین در کودکان و زنان پس از یائسگی باید انجام گیرد. تنوفوویر با سایر داروهایی که از راه کلیه دفع می‌گردند، مثل سیدوفوویر، آسیکلوویر و گان‌سیکلوویر رقابت می‌کند. مصرف همزمان آتازاناویر یا لوپیناویر / ریتوناویر ممکن است سطح سرمی لتوفوویر را افزایش دهد (جدول ۴-۴۹).

زیدوویدین[1]

زیدوویدین (**آزیدوتیمیدین، AZT**)، آنالوگ داکسی‌تیمیدین است که به خوبی جذب شده (۶۳٪) و در اغلب بافت‌ها و مایعات بدن از قبیل مایع مغزی ـ نخاعی منتشر می‌گردد. مقدار این دارو در مایع مغزی ـ نخاعی ۶۵-۶۰٪ مقدار آن در سرم است. اگرچه نیمه عمر متوسط خونی آن ۱/۱ ساعت است، نیمه عمر ترکیب فسفریله شده آن در داخل سلول ۴-۳ ساعت است که امکان تجویز دو بار در روز آن را میسر می‌سازد. زیدوویدین بعد از گلوکورونیزه‌شدن[2] در کبد از راه کلیه دفع می‌گردد.

زیدوویدین اغلب به صورت دوزهای ثابت و در فرمولاسیون‌های ترکیبی با لامی‌وودین به تنهایی و یا در ترکیب با آباکاویر مصرف می‌شود.

زیدوودین اولین داروی ضد مؤثر ویروسی بوده که برای استفاده به تأیید رسیده است. ویژگی‌های این دارو به خوبی بررسی شده است. این دارو باعث کاهش میزان پیشرفت بیماری و باعث افزایش بقای افراد مبتلا به HIV می‌گردد. کارآیی آن در درمان جنون و ترومبوسیتوپنی مرتبط با HIV ثابت شده است. در حاملگی (جدول ۵-۴۹) تأثیر و مطالعات، تجویز زیدوودین در طول حاملگی، زایمان و پس از آن نشان داده شده که انتقال عمودی (مادر به فرزند) ویروس را مهار می‌کند و به عنوان داروی خط اول در خانم‌های باردار است (شکل ۵-۴۹).

مقاومت‌هایی با سطح بالا نسبت به زیدوویدین معمولاً در سوش‌هایی با سه یا بیشتر از پنج جهش متداول M4IL، D67N، K70R، T215F و K219Q دیده شده است. به نظر می‌رسد ظهور جهش‌های خاصی که باعث کاهش حساسیت به یک دارو می‌شوند (مثل L74V برای دیدانوزین، M184V برای لامی‌وودین) باعث افزایش آسیب‌پذیری در سوش‌هایی می‌شود که قبلاً نسبت به زیدوودین مقاوم بوده‌اند. قطع مصرف زیدوودین ممکن است باعث تبدیل مجدد نمونه‌های ایزوله مقاوم HIV-1 به زیدوویدین به فنوتیپ‌های تیپ وحشی حساس شود.

شایع‌ترین اثر نامطلوب زیدوودین سرکوب مغز استخوان است که باعث ایجاد آنمی ماکروسیتیک (۴-۱٪) و یا نوتروپنی (۸-۲٪) می‌گردد. اثرات نامطلوب دیگر شامل عدم تحمل گوارشی سردرد و بی‌خوابی است. این عوارض در طی درمان رفع می‌گردند. به نظر می‌رسد لیپوآتروفی در بیمارانی که زیدوودین دریافت می‌کنند نسبت به افرادی که آنالوگ‌های تیمیدینی مصرف می‌کنند بیشتر دیده می‌شود. زیدوودین بیش از سایر داروها سبب کاهش وزن شدید می‌شود. عارضه‌های نادرتر شامل کاهش پلاکت، افزایش غیرطبیعی رنگدانه‌های ناخن و میوپاتی هستند. دوزهای بالاتر باعث ایجاد اضطراب، گیجی و لرزش می‌شوند.

سطح افزایش یافته سرمی زیدوودین در تجویز همزمان با داروهایی نظیر پروبنسید، فنی‌توئین، متادون، فلوکونازول، آتوواکون[3]، اسید والپرویک و لامی‌وودین، ممکن است دیده شود که این افزایش یا در اثر سرکوب متابولیسم مسیر اول و یا از طریق کلیرانس کاهش یافته ایجاد می‌گردد. زیدوودین ممکن است باعث کاهش سطح فنی‌توئین گردد. در اثر تجویز همزمان سایر داروهای مهارکننده مغز استخوان از قبیل گان ـ سیکلوویر، ریباویرین و نیز عوامل سیتوتوکسیک، عوارض هماتولوژیک ممکن است ایجاد گردد. از رژیم ترکیبی شامل زیدوودین و استاودین به دلیل اثر آنتاگونیسمی آنها در شرایط آزمایشگاهی باید پرهیز نمود.

مهارکننده‌های آنزیم ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی[4] (NNRTIs)

داروهای NNRTI (مهارکننده‌های غیر نوکلئوزیدی آنزیم ترانس کریپتاز معکوس)، به طور مستقیم به آنزیم ترانس کریپتاز معکوس HIV-1 متصل شده و منجر به مهار آلوستریک عمل آنزیم DNA پلی‌مراز وابسته به RNA و DNA می‌شوند. محل اتصال NNRTIها نزدیک اما متفاوت از سایت باندشدن NRTIها است. برخلاف NRTIها عوامل NNRTIها نه با تری‌فسفات رقابت کرده و نه برای فعال‌شدن، احتیاج به فسفریله‌شدن دارند.

با توجه به وجود مقاومت از میزان محدوده ۲ تا ۸٪، ارزیابی

1- Zidovudine
2- Glucuronidation
3- Atovaquone
4- Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors

ژنوتیپ پیش از آغاز درمان با NNRTIsها توصیه می‌شود. مقاومت علیه NNRTI، به سرعت در درمان تک دارویی ایجاد می‌گردد و این می‌تواند به دلیل ایجاد جهشی منفرد باشد. موتانت‌های K103N و Y181C باعث ایجاد مقاومت متقاطع نسبت به همه کلاس‌های دارویی NNRTIها، به استثنای داروی جدید اتراویرین می‌گردند، موتانت‌های دیگر (مانند L100I، Y188C، G190A) باعث ایجاد مقاومت متقاطع بین کلاس NNRTI شوند. به هر حال مقاومت متقاطعی بین NNRTIs و NRTIs وجود ندارد؛ در حقیقت برخی ویروس‌های مقاوم به نوکلئوزید افزایش حساس‌بودن به NNRTIs را نشان می‌دهند.

به عنوان یک گروه، داروهای NNRTI باعث ایجاد عوارضی از قبیل سطوح متنوعی از عدم تحمل خوراکی و راش‌های پوستی می‌شوند. به‌ندرت راش پوستی ممکن است خطرناک باشد (مثل سندرم استیونس جانسون). متابولیسم عوامل NNRTI به وسیله سیستم CYP450 صورت گرفته، در نتیجه این موضوع منجر به برهمکنش‌های فراوان دارو ـ دارو شده و در استفاده از این عوامل به عنوان ترکیبی از درمان ضد ویروسی محدودیت ایجاد می‌کند (جدول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). همهٔ داروهای NNRTI همگی سوبسترای CYP3A4 هستند و می‌توانند به عنوان القاءکننده (مانند نوی‌راپین)، مهارکننده (دلاویریدین) یا ترکیبی از هر دو (افاویرنز) عمل کنند. با توجه به این که داروهای غیر HIV زیادی از این مسیر متابولیزه می‌گردند (فصل ۴ را ببینید)، برهمکنش‌های دارو ـ دارو باید مد نظر قرار بگیرند. تعدیل دوز به‌طور دائم بایستی صورت پذیرفته و مصرف برخی از ترکیبات ممنوع است.

دلاویردین

فراهمی‌زیستی خوراکی آن حدود ۸۵٪ است، اما مواد آنتی‌اسیدی یا مسدودکننده‌های بلوکرهای H_2 باعث کاهش آن می‌گردند. این دارو تا حد زیادی (حدود ۹۸٪) به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود و به همان نسبت سطح آن در مایعات مغزی ـ نخاعی پایین می‌آید. نیمهٔ عمر خونی آن حدود ۶ ساعت است.

نزدیک به ۳۸٪ بیمارانی که دلاویردین دریافت می‌کنند، راش‌های پوستی دیده می‌شود. بثورات بیشتر طی هفته اول تا سوم درمان ایجاد شده ولی مانع تجویز مجدد دارو نمی‌شوند. راش‌های شدید از قبیل اریتما مولتی‌فورم[1] و سندرم استیونس جانسون به طور نادر گزارش شده است. سایر اثرات نامطلوب دارو شامل سردرد، خستگی، تهوع، اسهال و افزایش سطح آمینوترانس فرازهای سرمی است. دلاویردین در موش‌های صحرایی تراتوژن بوده و نقایص دیوارهٔ بطن و سایر نقایص را در دوزاژهایی که در انسان به کار می‌روند، موجب می‌شود. بنابراین در هنگام استفاده از آن باید از بارداری جلوگیری شود.

دلاویردین تا حد زیادی با آنزیم‌های CYP2D6 و CYP3A به متابولیت‌های غیرفعال متابولیزه و همچنین باعث مهار CYP3A4 و 2C9 می‌شود. بنابراین تعداد زیادی از برهمکنش‌های دارو ـ دارو باید مد نظر قرار گرفته باشند (جدول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). استفاده همزمان دلاویرین با فوسامپرناویر[2] و ریفابوتین[3] به خاطر کاهش سطح دلاویرین توصیه نمی‌گردد. سایر داروهایی که احتمالاً سطح دلاویردین را تغییر می‌دهند شامل دیدانوزین، لوپیناویر، نلفیناویر و ریتوناویر است. تجویز همزمان دلاویردین به همراه ایندیاویر یا ساکی‌ناویر نیمه عمر حذفی این مهارکننده‌های پروتئاز را افزایش می‌دهد، بنابراین به آنها امکان می‌دهد که به جای دوبار به صورت سه بار مصرف شوند.

افاویرنز[4]

افاویرنز، به خاطر نیمه عمر طولانی (۵۵-۴۰ ساعت) می‌تواند به صورت یک بار در روز تجویز گردد. این دارو به دنبال تجویز خوراکی جذب نسبتاً خوبی دارد (۴۵ درصد). وعده‌های غذایی چرب باعث افزایش فراهمی‌زیستی دارو شده و عوارض دارو را افزایش می‌دهد. بنابراین این دارو باید در حالت گرسنگی (معده خالی) استفاده شود. افاویرنز به‌طور عمده با CYP3A4 و CYP2B6 به متابولیت‌های هیدروکسیله غیرفعال تبدیل می‌گردد. باقی‌مانده آن به صورت داروی تغییر نیافته به داخل مدفوع دفع می‌گردد. این دارو تا حد زیادی (تقریباً ۹۹٪) به آلبومین باند می‌شود. سطح آن در مایع مغزی نخاعی، ۱/۲-۰/۳٪ سطح پلاسمایی است.

عمده اثرات نامطلوب افاویرنز مربوط به سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. سرگیجه، خواب‌آلودگی، بی‌خوابی، کابوس‌های شبانه و سردرد با ادامه درمان، تمایل به کاهش دارند؛ مصرف در زمان خواب هم می‌تواند سودمند باشد. علایم روانی مانند افسردگی، مانیا، و سایکوز نیز مشاهده شده‌اند که ممکن است نیازمند قطع درمان باشند. بثورات پوستی نیز در مراحل اولیه در بیش از ۲۸٪ بیماران گزارش شده است. بثورات از لحاظ شدت،

1- Erythema multiforme
2- Fosamprenavir
3- Rifabutin
4- Efavirenz

خفیف تا متوسط بوده و با وجود تداوم رفع می‌گردند. این بثورات به‌ندرت شدید یا تهدیدکننده حیات می‌باشند. سایر علایم نامطلوب این دارو، تهوع، استفراغ، اسهال و افزایش آنزیم‌های کبدی و افزایش ۲۰-۱۰٪ کلسترول می‌باشد. مصرف افاویرنز در میمون‌های باردار با دوزی مشابه در انسان باعث ایجاد میزان بالایی از نقایص مادرزادی می‌شود. چندین مورد از بدخیمی‌های مادرزادی در انسان‌ها گزارش شده است. بنابراین در دوران بارداری به‌ویژه سه ماهه اول بارداری، باید از مصرف این دارو پرهیز شود.

افاویرنز هم به عنوان فعال‌کننده و هم سرکوبگر CYP3A4، متابولیسم خودش را القا نموده و با متابولیسم تعداد زیادی از داروهای دیگر تداخل ایجاد می‌کند (جداول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). با توجه به اینکه افاویرنز ممکن است سطح خونی متادون را کاهش دهد، از این‌رو بیمارانی که این دو دارو را به‌طور همزمان دریافت می‌کنند بایستی به منظور پیشگیری از علایم ترک دوز متادون را افزایش دهند.

اتراویرین

اتراویرین ممکن است در مقابل گونه‌هایی از HIV که به NNRTIs نسل اول مقاوم شده‌اند، بسته به تعداد جهش‌های موجود، نظیر K103N و Y181C مؤثر باشد. گرچه اتراویرین سد ژنتیکی قویتری در مقابل مقاومت نسبت به دیگر NNRTIs دارد، جهش‌های انتخاب شده با اتراویرین معمولاً همراه با مقاومت به افاویرنز، نویراپین و دلاویردین است.

اتراویرین بایستی با غذا و به منظور افزایش جذب سیستمیک مصرف شود. این دارو به سرعت به پروتئین متصل شده و توسط کبد متابولیزه می‌شود. میانگین نیمه عمر آن ۴۱ ساعت است.

شایع‌ترین عوارض جانبی علامتدار اتراویرین، راش، تهوع و اسهال است. راش معمولاً خفیف بوده و بیشتر بعد از یکی دو هفته بدون قطع درمان از بین می‌رود. به‌ندرت راش شدید و تهدیدکننده حیات می‌باشد. اختلالات آزمایشگاهی شامل افزایش کلسترول، تری‌گلیسرید، گلوکز و سطوح ترانس‌آمینازهای کبدی سرم می‌باشند. افزایش ترانس‌آمینازها در بیمارانی با عفونت همراه HBV یا HCV بسیار شایعترند.

اتراویرین یک سوبسترا و القاکننده سیتوکروم P3A4 بوده و مهارکننده سیتوکروم P2C9 و سیتوکروم P2C19 است؛ تداخلات درمانی دارو ـ داروی این دارو زیاد و قابل توجه هستند (جدول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). برخی تداخلات به سختی قابل پیش‌بینی هستند. برای مثال، اتراویرین ممکن است باعث کاهش غلظت ایتراکونازول و کتوکونازول شده ولی غلظت وریکونازول را افزایش دهد. اتراویرین نبایستی با سایر NNRTIs مهارکننده‌های پروتئاز، آتازاناویر و ریتوناویر، فوسامپرنایر/ ریتوناویر یا تیپراناویر / ریتوناویر مصرف شود.

نوویراپین[1]

فراهمی‌زیستی خوراکی نوویراپین، عالی (بیش از ۹۰٪) بوده و مستقل از غذا است. این دارو بسیار چربی دوست است و سطح آن در مایعات مغزی ـ نخاعی ۴۵٪ مقدار آن در پلاسما می‌باشد. نیمه عمر آن در سرم ۳۰-۲۵ ساعت است. این دارو تا حد زیادی به وسیله ایزوفورم CYP3A به متابولیت‌های هیدروکسیله تبدیل گردیده و سپس بیشتر از راه ادرار دفع می‌گردد.

تک دوز نوی‌راپین (۲۰۰mg)، هنگام شروع زایمان در پیشگیری از انتقال HIV از مادر به نوزاد مؤثر بوده است. البته باید ۲ دوز خوراکی به صورت ۲mg/kg نیز، طی سه روز اول بعد از زایمان به نوزاد داده شود (جدول ۵-۴۹). شواهدی از تراتوژن‌بودن در انسان وجود ندارد. هر چند مقاومت بعد از تک‌دوز دارو مشاهده شده است.

بثورات که معمولاً ماکولوپاپولار هستند، کف دست و پا را درگیر نمی‌کند و در حدود ۲۰ درصد بیماران در ۴ تا ۶ هفته اول درمان اتفاق می‌افتد. گرچه اغلب خفیف و خود محدود هستند، راش‌ها در ۷ درصد بیماران محدود به دوز هستند. راش‌ها در زنان شیوع بیشتری دارند. هنگام شروع درمان، افزایش تدریجی دوز تا ۱۴ روز برای جلوگیری از بروز بثورات پیشنهاد شده است. بثورات پوستی مرگبار مثل نکروز اپی‌درمی توکسیک و سندرم استیونس جانسون، به ندرت گزارش شده‌اند. در بیماران با بثورات شدید و نیز سایر کسانی که علایم وضعیتی مناسبی ندارند، درمان با نوویراپین باید قطع گردد. از آنجایی که این بثورات ممکن است با سمیت کبدی همراه باشد از این‌رو آزمون‌های ارزیابی عملکرد کبدی بایستی صورت پذیرد. سمیت کبدی علامت‌دار در حداکثر ۴٪ بیماران رخ می‌دهد. ولی احتمال رخداد آن در کسانی که قبل از درمان میزان بالاتری از شمارش سلول‌های CD4 داشته‌اند بیشتر است (برای مثال بیشتر از ۲۵۰ سلول در میلی‌متر مکعب در زنان و بیشتر از ۴۰۰ سلول در میلی‌متر مکعب در مردان). علاوه بر این احتمال رخداد آن در زنان و کسانی که

1- Nevirapine

عفونت همزمان HBV یا HCV داشته باشند بیشتر است. هپاتیت‌های برق‌آسای تهدیدکننده حیات[1] ممکن است به ندرت در ۱۸ هفته اول درمان ایجاد گردد. سایر عوارض نامطلوب درمان با نووی‌راپین شامل سردرد، تهوع، تب و خواب‌آلودگی است.

نووی‌راپین خاصیت القاءکنندگی نسبتاً متوسطی برای CYP3A دارد و در نتیجه باعث کاهش سطح آمپرناویر، ایندیناویر، لوپی‌ناویر، ساکیناویر، اوفاویرنز و متادون می‌شود. داروهای القاکننده سیستم CYP3A مثل ریفامپین، ریفابوتین و St.john's wort، باعث کاهش سطح نووی‌راپین می‌گردند. در حالی که داروهای مهارکنندهٔ فعالیت CYP3A از قبیل فلوکونازول، کتوکونازول و کلاریترومایسین باعث افزایش سطح آن می‌شوند. از آنجایی که نووی راپین ممکن است سطح متادون را کاهش دهد از این‌رو بیمارانی که این دو دارو را به‌طور همزمان مصرف می‌کنند، بایستی از نظر بروز علایم ترک مورد پایش قرار گرفته و در صورت بروز این علایم میزان متادون مصرفی افزایش یابد.

ریلپیناویر

ریلپیناویر در بیماران با RNA، ویروس HIV-1 کمتر از ۱۰۰،۰۰۰ کپی در میلی‌لیتر و تنها در ترکیب با دو عامل ضد ویروسی دیگر بصورت دوز ترکیبی با امتری‌سیتابین و تنوفوویر مصرف می‌شود.

ریلپیناویر بایستی با غذا (ترجیحاً با چربی زیاد یا کالری بیش از ۴۰۰) مصرف شود. فرآهمی زیستی خوراکی آن در حضور فرآورده‌های کاهنده اسید کاهش می‌یابد. در مصرف همزمان با داروهای آنتاگونیست گیرنده H_2 با احتیاط استفاده شود مصرف ریلپیناویر با مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIs) منع مصرف دارد. دارو به شدت به پروتئین‌های پلاسما متصل شده و نیمه عمر حذفی آن ۵۰ ساعت است.

جایگزینی E138k در طی درمان با این دارو به شدت رخ می‌دهد که معمولاً همراه با جایگزینی در M184I است یک مقاومت متقاطع با سایر NNRTIs دارد. و ترکیب آن با سایر NNRTIsها توصیه نمی‌شود.

ریلپیناویر توسط آنزیم CYP3A4 متابولیزه می‌شود که القا یا مهار این آنزیم ممکن است بر کلیرانس ریلپیناویر تأثیرگذار باشد. به هر حال تداخل دارو ـ دارو در ترکیب آن با سایر داروهای ضد رتروویروسی تا امروز گزارش نشده است. مصرف همزمان با کاربامازپین، فنی‌توئین، دگزامتازون، فنوباربیتال، مهارکننده‌های پمپ پروتون، ریفامپین ریفابوتین، ریفاپنتین و هایپریکوم پرفوراتوم ممنوع است. سندرم قطع مصرف متادون با مصرف این دارو تشدید می‌شود.

مهمترین عارضه جانبی ریلپیناویر راش، افسردگی، سردرد، بی‌خوابی، و افزایش آمینوترانسفرازهای سرم می‌باشد. افزایش کلسترول سرم و سندرم و توزیع چربی گزارش شده است. افزایش دوز سبب بروز طولانی شدن QT_c می‌شود.

مهارکننده‌های پروتئاز (PI)

طی مراحل تأخیری چرخه تکثیر HIV، محصولات ژن‌های Gag و Gag-Pol به پلی‌پروتئین ترجمه و ذرات نابالغ ویروسی را به وجود می‌آورند. پروتئاز ویروسی مسئول شکستن این پلی‌پروتئین‌های پیش‌ساز به پروتئین‌های ساختاری نهایی هسته بالغ ویروسی هستند. با پیشگیری از گسستگی پس از ترجمه پلی‌پروتئین Gag-Pol، مهارکننده‌های پروتئاز (PIs) از فرآوری پروتئین‌های ویروسی به اشکال عملکردی پیشگیری کرده، در نتیجه موجب تولید ذره‌های ویروسی نارس غیرعفونت‌زا می‌گردند (شکل ۳-۴۹). به هر حال، برخلاف PI، NRTIs، آنها نیاز به فعال‌سازی داخل سلولی ندارند.

تغییرات ژنوتیپی خاصی که باعث ایجاد مقاومت فنوتیپی نسبت به این داروها می‌شود، به نسبت متداول است. بنابراین درمان تک دارویی منع شده است. برخی از شایع‌ترین جهش‌هایی که مقاومت وسیع به PIs (مهارکننده‌های پروتئاز) ایجاد می‌کنند، در کدون‌های ۱۰، ۴۶، ۵۴، ۸۲، ۸۴ و ۹۰ قرار گرفته‌اند؛ شمارهٔ جهش‌ها ممکن است پیش‌بینی‌کننده سطح مقاومت فنوتیپی باشد. استخلاف I50L که در طی درمان با آتازاناویر پدیدار می‌گردد، با افزایش حساسیت به دیگر مهارکننده‌های پروتئاز همراه بوده است. به نظر می‌رسد داروناویر و تیپراناویر در بیمارانی که میزبان HIV-1 مقاوم به مهارکننده‌های پروتئاز[2] هستند، دارای فعالیت ویروس‌شناسی بهتری باشند.

تمام PIها سبب بروز تهوع، اسهال، دیس‌لیپیدمی می‌شوند. در بیمارانی که داروهای ضد رتروویروسی استفاده می‌کنند، سندرمی با علایم توزیع مجدد و تجمع چربی بدن بروز کرده که باعث چاقی مرکزی می‌شود. سایر علایم این سندرم شامل حجیم‌شدن چربی‌های پشت گردن (کوهان بوفالو[3])، تحلیل

1- Fulminant hepatitis
2- Pretease inhibitors
3- Buffalo hump

چربی‌های محیطی و صورت، بزرگ‌شدن پستان‌ها و ظاهر کوشینگ مانند[1] است. این بدخیمی‌ها به‌طور خاص به استفاده از داروهای PIs نسبت داده شده است. اگرچه به تازگی ثابت شده که اتازاناویر[2] از این لحاظ یک استثناء است. همزمان افزایش در سطح لیپوپروتئین‌ها با دانسیته پایین و تری‌گلیسیرید، هیپرگلیسمی، مقاومت به انسولین نیز ذکر شده است، ولی علت آنها هنوز مشخص نیست. آباکاویر، لوپیناویر / ریتوناویر و فوسامپرناویر/ ریتوناویر با افزایش خطر بیماری‌های قلبی و عروقی برخی افراد، نه در همه، در مطالعات نشان داده شده است. تمام PIs با اختلالات هدایتی قلبی نظیر افزایش فاصله PR یا QT یا هر دو همراه باشند. الکتروکاردیوگرام پایه و اجتناب در نظرگیری سایر عوامل در طولانی شدن PR یا QT باید در نظر گرفته شود. هپاتیت ناشی از دارو و سمیت کبدی نادر در درجات مختلف PIs گزارش شده است. میزان ناهنجاری کبدی با مصرف تیپراناویر / ریتوناویر نسبت به سایر PIs بهتر است. اگرچه عوامل PI سبب نابودی استخوان و پوی استخوان پس از مصرف طولانی می‌شود. PIs با افزایش خونریزی‌های خودبه‌خودی در بیماران مبتلا به هموفیلی A و B می‌شود یک افزایش خطر بروز خونریزی مغزی نیز در بیماری تیپراناویر و ریتوناویر گزارش شده است.

همهٔ مهارکننده‌های پروتئاز ضد ویروسی با CYP3A4 متابولیزه می‌شوند، در بین آنها ریتوناویر بیشترین و ساکیناویر کمترین ویژگی مهارکنندگی را دارد. بعضی از عوامل PI از قبیل آمپرناویر و ریتوناویر به عنوان القاءکننده بعضی از ایزوفرم‌های CYP عمل می‌کنند. در نتیجه احتمال زیادی برای برهمکنش دارویی با سایر عوامل ضدرتروویروسی و همچنین سایر داروهای متداول وجود دارد (جدول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). بایستی در این زمینه با متخصصان مطلع در زمینه تداخل دارو ـ دارو مشورت نموده و تعدیل دوز نیز الزامی است. همچنین از مصرف برخی از ترکیبات نیز بایستی خودداری نمود. قابل توجه است که ویژگی‌های مهارکنندگی قوی ریتوناویر جهت CYP3A4 باعث شده که از آن به عنوان تقویت‌کنندهٔ سایر عوامل PI در ترکیب دارویی استفاده شود، بنابراین بیشتر یک بهبود دهنده فارماکوکینتیک است تا یک عامل ضد رتروویروسی. تقویت ریتوناویر، دسترسی دارو را افزایش داده و در نتیجه باعث طولانی‌ترشدن نیمه عمر و کاهش فرکانس مصرف می‌گردد؛ در مجموع، سد ژنتیکی در مقابل مقاومت مشخص می‌گردد.

آتازاناویر[3]

آتازاناویر (۳.۱-۴۹) مهارکنندهٔ پپتیدی PI با خواص فارماکوکینتیک خاص است که استفاده یک بار در روز را میسر می‌سازد. آتازاناویر، خاصیت محلولیت آبی وابسته به pH داشته و برای جذب نیاز به محیط اسیدی دارد. بنابراین جداسازی بلع آن از عوامل کاهنده اسید به فاصله حداقل ۱۲ ساعت، توصیه شده است. از مصرف همزمان آن با مهارکننده‌های پمپ پروتون بایستی خودداری کرد. نیمه عمر پلاسمایی آن ۶ تا ۷ ساعت بوده، ولی هنگام استفاده همزمان با ریتوناویر تقریباً به ۱۱ ساعت افزایش می‌یابد. مسیر اصلی دفع این دارو از راه صفرا است، آتازاناویر یکی از ضد ویروس‌های توصیه شده در زنان باردار می‌باشد (جدول ۵-۴۹).

مقاومت به آتازاناویر با انواع جهش‌های شناخته شده در PI همچون جایگزینی در I50L همراه است. اگرچه برخی از جهش‌های مسئول کاهش حساسیت ارگانیسم‌ها نسبت به آتازاناویر در شرایط in vitro با کاهش حساسیت به سایر PIs همراه است اما موتاسیون I50L معمولاً سبب افزایش حساسیت به سایر PIs می‌شود.

متداول‌ترین عوارض جانبی این دارو تهوع، استفراغ، اسهال، دردهای شکمی، سردرد، نوروپاتی محیطی است، بثورات پوستی نیز ممکن است رخ دهند. در مصرف این دارو شبیه ایندیناویر هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم به همراه زردی آشکار در تقریباً ۱۰٪ بیماران رخ می‌دهد که این عارضه در نتیجه سرکوب آنزیم گلوکورونیده کننده UGT1A1 ایجاد می‌گردد، در بیماران مبتلا به هپاتیت B یا C معمولاً افزایش آنزیم‌های کبدی مشاهده می‌شود. نفرولیتیازیس در مصرف آتازاناویر گزارش شده، همچنین با مصرف طولانی آتازاناویر و نارسایی کلیه این عارضه تشدید می‌شود. اخیراً با مصرف آتازاناویر بروز سنگ‌های کلیوی مشاهده شده است. برخلاف سایر داروهای مهارکنندهٔ پروتئاز با مصرف آتازاناویر دیس‌لیپیدمی، توزیع مجدد چربی یا سندرم متابولیکی دیده نمی‌شوند.

به علت خاصیت مهارکنندگی این دارو روی CYP2C9 و CYP3A4 احتمال برهمکنش‌های دارویی زیاد است (جداول ۴-۴۹ و ۳-۴۹). AUC آتازاناویر هنگام استفاده همزمان با مهارکننده‌های پمپ پروتون ۷۶٪ کاهش می‌یابد، بنابراین از ترکیب دارویی آنها باید خودداری نمود. علاوه بر این امر، تجویز

1- Cushingoid appearance 2- Atazanavir
3- Atazanavir

همزمان این دارو با سایر داروهای مهارکننده فعالیت UGT1A1 از قبیل ایرینوتکان[1] ممکن است سطح آن را افزایش دهد. تنوفوویر و افاویرنز نباید به همراه آتازاناویر استفاده گردند، مگر هنگامی که ریتوناویر به عنوان تقویت‌کننده سطح آنها استفاده گردد.

دارو ناویر

داروناویر به عنوان مهارکننده پروتئاز برای استفاده همزمان با ریتوناویر اجازه مصرف گرفته است. جهت افزایش فراهمی زیستی داروناویر را بایستی به همراه غذا مصرف کرد. این دارو به شدت به پروتئین‌ها متصل شده در کبد متابولیزه می‌شود.

عوارض جانبی علامتدار داروناویر شامل اسهال، تهوع، سردرد و راش است. اختلالات آزمایشگاهی شامل دیس‌لیپیدمی (هر چند احتمالاً با فرکانسی کمتر نسبت به دیگر رژیم‌های مهارکننده پروتئاز تقویت شده) و افزایش آمیلاز و سطوح ترانس‌آمینازهای کبدی است. سمیت کبدی شامل هپاتیت شدید در برخی بیمارانی که داروناویر می‌گیرند، گزارش شده است؛ خطر سمیت کبدی احتمالاً در افرادی با HBV، HCV یا دیگر بیماری‌های مزمن کبدی افزایش می‌یابد. داروناویر حاوی یک نیمهٔ سولفونامیدی بوده و باید در بیمارانی که به سولفونامید حساسیت دارند، با احتیاط مصرف شود.

داروناویر هم سیستم آنزیمی سیتوکروم P3A را مهار کرده و هم توسط آن متابولیزه می‌شود، از این‌رو احتمالاً بسیاری تداخلات دارو ـ دارو اتفاق می‌افتد (جداول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). در مجموع، ریتوناویر در مصرف همزمان یک مهارکننده بالقوه سیتوکروم P3A و سیتوکروم P2D6 و یک القاکننده سیستم‌های آنزیمی کبدی دیگر است.

فوسامپرناویر[2]

فوسامپرناویر، پیش داروی آمپرناویر[3] بوده که به سرعت به وسیله آنزیم‌ها در اپی‌تلیوم روده هیدرولیز می‌شود. فوسامپرناویر در بزرگسالان به دلیل این که میزان مصرف قرص‌های روزانه آن کمتر است، جایگزین آمپرناویر شده است. فوسامپرناویر معمولاً در ترکیب با ریتوناویر دوز پایین تجویز می‌گردد.

آمپرناویر، به سرعت از راه دستگاه گوارشی جذب می‌گردد و همچنین می‌تواند با یا بدون غذا مورد مصرف قرار گیرد. وعده‌های غذایی پرچرب باعث کاهش جذب آن می‌شود، از این‌رو نباید به همراه آنها مصرف گردد. نیمه عمر پلاسمایی این دارو به نسبت بالا است (۱۱-۷ ساعت). آمپرناویر در کبد به وسیله CYP3A4 متابولیزه می‌شود. بنابراین در موارد نارسایی کبدی باید با احتیاط مصرف شود.

شایع‌ترین اثرات نامطلوب فوسامپرناویر سردرد، تهوع، اسهال، استفراغ، حس گزگزشدن دور دهان[4]، افسردگی و بثورات است. بیشتر از ۳ درصد بیماران، ممکن است بثورات شامل سندرم استیونس ـ جانسون داشته باشند. شدت این بثورات می‌تواند آن قدر شدید باشد که منجر به قطع دارو شود.

آمپرناویر هم به عنوان القاءکننده و هم به عنوان مهارکننده CYP3A4 عمل می‌کند. استفاده از این دارو با تعداد زیادی از داروها منع شده است (جداول ۴-۴۹ و ۳-۴۹). محلول خوراکی آن شامل پروپیلن گلیکول بوده و استفاده آن در خردسالان و زنان باردار، بیماران مبتلا به نارسایی‌های کلیوی و کبدی و نیز آنهایی که از داروهای مترونیدازول یا دی‌سولفیرام استفاده می‌کنند، منع شده است. محلول‌های خوراکی آمپرناویر و ریتوناویر نباید به همراه یکدیگر استفاده شوند، زیرا پروپیلن گلیکول موجود در آمپرناویر با اتانول موجود در ریتوناویر ممکن است در یک مسیر متابولیکی مشابه رقابت کرده و منجر به تجمع هر یک از آنها شود. از آنجایی که محلول خوراکی این دارو همچنین شامل ویتامین E به میزان چندین برابر حد پیشنهاد شده روزانه است، باید از مصرف ویتامین E مکمل خودداری کرد. بیمارانی که سابقه آلرژی به گوگرد دارند نباید آمپرناویر که یک سولفانامید است مصرف کنند، زیرا این دارو خود یک سولفانامید است. لوپی‌ناویر یا ریتوناویر نباید به همراه آمپرناویر تجویز گردند، زیرا باعث کاهش سطح آمپری‌ناویر و افزایش لوپی‌ناویر یا ریتوناویر می‌گردند. دوز افزایش یافته آمپرناویر هنگام استفاده همزمان با افاویرنز (با یا بدون اضافه‌کردن ریتوناویر به عنوان تقویت‌کننده سطح آنها)، توصیه شده است.

ایندیناویر[5]

ایندیناویر، برای انحلال‌پذیری حداکثر نیاز به یک محیط اسیدی دارد و از این‌رو برای حداکثر جذب (۶۵-۶۰٪) باید با معده خالی یا به همراه یک وعده غذای سبک کم‌چربی و کم پروتئین مصرف گردد. نیمه عمر خونی آن ۲-۱/۵ ساعت و میزان اتصال پروتئینی آن حدود ۶۰٪ بوده و مقدار نفوذ آن به مایعات مغزی

1- Irinotecan
2- Fosamprinavir
3- Ampranavir
4- Perioral paresthesias
5- Indinavir

نخاعی بالا است (بیشتر از ۷۶٪ سطح سرمی) دفع آن به طور عمده از راه مدفوع صورت می‌گیرد. در موارد نارسایی کبدی، یک افزایش ۶۰ درصدی در AUC و افزایش نیمه عمر دارو به ۲/۸ ساعت، کاهش دوز را الزامی می‌کند.

شایع‌ترین اثرات نامطلوب ایندیناویر، هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم و نفرولیتیازیس (بیماری سنگ کلیه) در نتیجه کریستالیزه‌شدن ادراری دارو است. نفرولیتیازیس ممکن است در طی چند روز بعد از شروع درمان رخ دهد. این عارضه در حدود ۱۰٪ بیماران دیده شده است. مصرف حداقل ۴۸ انس آب روزانه برای حفظ هیدراسیون لازم است. سایر علایم نیز مانند ترومبوسیتوپنی، افزایش آمینوترانسفرازهای سرمی، تهوع، اسهال، بی‌خوابی، خشکی گلو، خشکی پوست و هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم گزارش شده‌اند. مقاومت به انسولین هنگام مصرف ایندیناویر در مقایسه با سایر مهارکننده‌های پروتئاز به طور متداول‌تری رخ می‌دهد. این عارضه در ۵-۳٪ بیماران رخ می‌دهد. موارد نادری از آنمی همولیتیک نیز دیده شده است.

از آنجایی که ایندیناویر مهارکنندهٔ CYP3A4 است، برهمکنش‌های دارویی پیچیده و زیادی می‌تواند ایجاد می‌کند (جداول ۴-۴۹ و ۳-۴۹). ترکیب ایندیناویر با ریتوناویر (تقویت‌کننده) مصرف دو بار در روز را به جای سه بار میسر می‌سازد، همچنین محدودیت غذایی آن را نیز برطرف می‌سازد. هر چند این ترکیب دارویی احتمال بروز نفرولیتیازیس را در مقایسه با مصرف آن به تنهایی افزایش می‌دهد. بنابراین مصرف زیاد مایعات (1/5-2L/d) توصیه شده است.

لوپی‌ناویر[1]

در حال حاضر فرمولاسیون ترکیبی لوپی‌ناویر با ریتوناویر[2] مورد استفاده قرار می‌گیرد که از متابولیسم وابسته به CYP3A لوپی‌ناویر جلوگیری کرده و در نتیجه سبب افزایش سطح این دارو در بدن می‌گردد. ترکیب لوپی‌ناویر / ریتوناویر علاوه بر افزایش رضایت بیماران در نتیجه کاهش تعداد قرص مصرفی، معمولاً بهتر هم تحمل می‌شود.

لوپی‌ناویر باید همراه با غذا مصرف شود تا فراهمی‌زیستی آن افزایش یابد. میزان اتصال پروتئینی آن بالا بوده (۹۹-۹۸٪) و نیمه عمر خونی آن ۶-۵ ساعت است. لوپی‌ناویر تا حد زیادی به وسیله ایزوآنزیم CYP3A متابولیزه می‌گردد. این عملکرد به وسیله ریتوناویر مهار می‌شود. در صدمات کبد، سطح لوپی‌ناویر ممکن است افزایش یابد. لوپیناویر / ریتوناویر یکی از عوامل ضد رتروویروسی مورد کاربرد در زنان می‌باشد (جدول ۵-۴۹).

شایع‌ترین عوارض جانبی لوپی‌ناویر، اسهال، دردهای شکمی، تهوع، استفراغ، سستی است. ریتوناویر به همراه لوپیناویر ممکن است سبب عوارض جانبی گوارشی شده که این اثر بیشتر از سایر PIs دیده می‌شود. افزایش سطح سرمی کلسترول و تری‌گلیسیرید شایع است.

مصرف طولانی مدت لوپیناویر سبب از دست دادن تجمعی عملکرد کلیوی شده و لوپیناویر به عنوان فاکتور خطر شکستگی استخوان در برخی مطالعات (اما نه همه) شده است. احتمال برهمکنش‌های دارویی زیاد است (جداول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). افزایش دوز لوپی‌ناویر / ریتوناویر هنگام استفاده همزمان افاویرنز یا نوی‌راپین توصیه می‌شود، زیرا این دو دارو متابولیسم لوپی‌ناویر را القاء می‌کنند. فوسامپرناویر با کاهش سطح آمپرناویر باعث تغییر در میزان لوپی‌ناویر می‌گردد. بنابراین از استفاده همزمان آن با لوپی‌ناویر باید خودداری شود. همچنین مصرف همزمان لوپی‌ناویر/ ریتوناویر با ریفامپین به علت افزایش خطر سمیت کبدی ممنوع است. از آنجا که محلول خوراکی لوپی‌ناویر / ریتوناویر حاوی الکل است، مصرف همزمان دی‌سولفیرام و مترونیدازول ممنوع است.

نلفی‌ناویر[3]

جذب نلفی‌ناویر همراه با غذا بالا است (۸۰-۷۰٪). متابولیسم این دارو به وسیله CYP3A صورت گرفته و به طور عمده از راه مدفوع دفع می‌گردد. نیمه عمر پلاسمایی آن در انسان‌ها ۵-۳/۵ ساعت و میزان اتصال پروتئینی آن بیشتراز ۹۸ درصد است.

شایع‌ترین اثرات نامطلوب نلفی‌ناویر، اسهال و نفخ هستند. اغلب موارد اسهال به داروهای ضد اسهال جواب می‌دهند، اما می‌تواند ممکن است وابسته به دوز باشند. نلفی‌ناویر اثر مهاری بر CYP3A دارد و در نتیجه با مصرف آن بروز تداخلات متعدد دارویی محتمل خواهد بود (جداول ۴-۴۹ و ۳-۴۹). افزایش دوزاژ نلفی‌ناویر هنگام استفاده همزمان با ریفابوتین (با کاهش در ریفابوتین) و کاهش دوز ساکیناویر در تجویز همزمان با نلفی‌ناویر توصیه شده است. باید از مصرف همزمان افاویرنز، به دلیل کاهش سطوح نلفی‌ناویر خودداری کرد.

1- Lopinavir
2- Ritonavir
3- Nelfinavir

ریتوناویر[1]

ریتوناویر (شکل ۳.۱-۴۹) فراهمی‌زیستی حیاتی بالایی دارد (حدود ۷۵٪) که مصرف آن به همراه غذا سبب افزایش این مقدار می‌شود. میزان اتصال پروتئینی آن ۹۸ درصد و نیمه عمر خونی آن ۵-۳ ساعت می‌باشد. متابولیسم آن به متابولیت‌های فعال، با ایزوفرم‌های CYP3A و CYP2D6 صورت گرفته و به‌طور عمده از راه مدفوع دفع می‌گردد. تجویز این دارو برای افراد دارای اختلالات عملکردی کبدی باید با احتیاط صورت گیرد. ریتوناویر یکی از داروهای بالقوه مورد کابرد در زنان باردار است (جدول ۵-۴۹).

عوارض بالقوه ریتوناویر (به ویژه زمانی‌که با دوز کامل تجویز شود)، اختلالات معده ـ روده‌ای، گزگز (دور دهانی یا محیطی)، افزایش آمینوترانسفرازهای سرمی، تغییر مزاج، سردرد، افزایش تری‌گلیسیریدها در خون هیپرکلسترولمی و افزایش کراتین‌کیناز سرم است. تهوع، استفراغ، اسهال و دردهای شکمی نیز معمولاً طی چند هفته اول درمان ایجاد می‌گردند، اما معمولاً با گذشت زمان و یا با مصرف دارو به همراه غذا برطرف می‌شوند. افزایش آهستهٔ دوزدارو طی ۲-۱ هفته، برای کاهش عوارض نامطلوب مرتبط با دوز توصیه شده است.

نظر به این که ریتوناویر خاصیت مهارکنندگی روی CYP3A4 دارد، بنابراین با مصرف آن بروز تداخلات دارویی گوناگون محتمل خواهد بود (جداول ۴-۴۹ و ۳-۴۹). این ویژگی، وقتی که ریتوناویر با دوز پایین (۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) در ترکیب با دیگر مهارکننده‌های پروتئاز به کار می‌رود، امتیاز بزرگی است چرا که باعث افزایش سطح خونی عوامل اخیر شده و می‌توان میزان مصرف یا فرکانس آن (یا هر دو) را کم کرد در حالی که تحمل بهتر بوده و کارآیی بیشتری در برابر ویروس‌های مقاوم وجود دارد. هنگام تجویز همزمان دیگوکسین و تئوفیلین با ریتوناویر، سطح آنها باید کنترل گردد، زیرا احتمال افزایش غلظت آنها وجود دارد. به دلیل افزایش خطر طولانی شدن فاصله QT (همراه با آریتمی Torasde de point) و PR مصرف همزمان ساکیناویر و ریتوناویر ممنوع است.

ساکیناویر

فراهمی‌زیستی خوراکی فرمولاسیون اصلی این دارو که کپسول ژله‌ای سخت است (ساکیناویر H؛ Inviraser)، بسیار ضعیف است (پس از غذا فقط ۴٪ است). ولی ترکیب جدید ساکیناویر H، با دوز یک بار در روز به همراه دوز پایین ریتوناویر باعث بهبود اثرات ضدویروس و کاهش عوارض جانبی گوارشی می‌گردد. اطلاعات قبلی در ساکیناویر بصورت کپسول‌های ژلاتینی نرم در دسترس نیست.

برای افزایش جذب، ساکیناویر باید طی ۲ ساعت بعد از وعده‌های غذایی چرب مصرف گردند. میزان اتصال پروتئینی ساکیناویر ۹۷ درصد و نیمه عمر خونی آن حدود ۲ ساعت است. ساکیناویر قدرت انتشار بالایی دارد، اما نفوذ آن به داخل مایع مغزی ـ نخاعی ناچیز است. این دارو بیشتر از راه مدفوع صورت می‌گیرد. عوارض گزارش شده دارو شامل ناراحتی‌های گوارشی از قبیل تهوع، اسهال، دردهای شکمی، سوءهاضمه و همچنین رتینیت است. وقتی به همراه ریتوناویر با دوز کم مصرف می‌شود، دیس‌لیپیدمی و سمیت گوارشی کمتری نسبت به وقتی که با دیگر رژیم‌های مهارکننده پروتئاز تقویت شده مصرف گردد، دیده می‌شود. اما مصرف همزمان ساکیناویر و ریتوناویر سبب افزایش خطر طولانی شدن QT (با آریتمی Torsade depoint) و طولانی شدن فاصله PR می‌شود.

ساکیناویر در معرض متابولیسم گذر اول (First-Pase) گسترده قرار گرفته و همچنین به عنوان مهارکننده CYP3A4 و سوبسترای CYP3A4 عمل می‌کند. بنابراین برهمکنش‌های متعدد دارویی محتمل خواهد بود (جداول ۴-۴۹ و ۳-۴۹). هنگام تجویز همزمان با نلفی‌ناویر، کاهش دوز ساکیناویر توصیه می‌شود. افزایش سطوح ساکی‌ناویر وقتی همراه با اُمپرازول مصرف می‌شود، نیازمند پایش دقیق برای مسمومیت است. سطوح دیگوکسین در مصرف همزمان با ساکی‌ناویر ممکن است افزایش یابد که بنابراین باید پایش شود. اگر ساکیناویر همراه با دلاوردین یا ریفامپین تجویز گردد، آزمون‌های ارزیابی عملکردی کبدی باید انجام شود.

تیپراناویر[2]

تیپراناویر، مهارکننده پروتئازی جدیدتری بوده که جهت مصرف در درمان بیماران مقاوم به سایر داروهای PI، به کار می‌رود. این دارو در ترکیب با ریتوناویر و به منظور رسیدن‌به سطح سرمی مطلوب مصرف شده و در درمان بیماران معمول به‌کار می‌رود.

فراهمی‌زیستی آن ضعیف بوده و با مصرف با وعده غذایی پرچرب افزایش می‌یابد. این دارو در سیستم میکروزومی کبد متابولیزه می‌گردد. استفاده از تیپراناویر در بیماران مبتلا به

1- Ritanavir
2- Tipranavir

نارسایی کبدی منع شده است. تیپراناویر حاوی سولفونامید می‌باشد.

شایع‌ترین عوارض دارویی تیپراناویر شامل اسهال، تهوع، استفراغ، درد شکمی، و راش (کهیر و ماکولوپاپولر که در زنان بیمار رایج می‌باشد) است. ایجاد راش ممکن است همراه با علایم سیستمیک یا پوسته‌ریزی باشد. عوارض کبدی شامل نارسایی کشندهٔ کبدی می‌باشد که به ویژه در بیماران مبتلا به عفونت‌های HBV یا HCV مزمن متداول‌تر است. تیپراناویر باید در بیمارانی که دچار افزایش سطح ترانس‌آمینازهای سرم تا ۱۰ برابر حداکثر طبیعی می‌شوند و یا افرادی که سطح بیلی‌روبین آنها بیشتر از ۵ برابر سطح طبیعی است قطع شود. به علت افزایش احتمال خونریزی داخل جمجمه در بیمارانی که تیپراناویر دریافت می‌کنند، باید از این دارو در بیماران ضربه مغزی یا بیماران با احتمال خونریزی خودداری کرد. سایر عوارض احتمالی دارو شامل افسردگی، افزایش سطح آمیلاز و کاهش در تعداد گلبول‌های سفید می‌باشد.

تیپراناویر هم به عنوان القاءکننده و هم به عنوان سرکوب‌کننده سیستم CYP3A4 عمل می‌کند. هنگام استفاده با ریتوناویر اثرات منفی آن مهار می‌گردد. تیپراناویر، همچنین باعث القاء انتقال‌دهندهٔ گلیکوپروتئین P می‌شود در نتیجه ممکن است جابجایی تعداد زیادی از داروهای دیگر را نیز در داخل بدن تغییر دهد (جدول ۴-۴۹). تیپراناویر نباید به همراه فوسامپرناویر یا ساکیناویر تجویز گردد، زیرا باعث کاهش سطح آنها در خون می‌شود. تیپراناویر/ ریتوناویر ممکن است سطوح سرمی والپروئیک اسید و امپرازول را کاهش دهند. سطوح لوواستاتین، سیمواستاتین، آتورواستاتین و روسوواستاتین ممکن است افزایش یافته و احتمال خطر رابدومیولیز و میوپاتی افزایش یابد.

مهارکننده‌های ورود

فرآیند ورود HIV-1 به سلول‌های میزبان پیچیده است؛ هر مرحله هدف بالقوه‌ای برای مهار است. الصاق ویروس به سلول میزبان مستلزم اتصال کمپلکس گلیکوپروتئین gp160 پوشش ویروس (شامل gp120 و gp41) به گیرنده سلولی‌اش CD4 است. این اتصال تغییرات ساختمانی را در gp120 ایجاد می‌کند که آن را برای دستیابی به کموکاین‌های کورسپتور CCR5 یا CXCR4 توانا می‌سازد. اتصال کورسپتور تغییرات ساختاری بیشتری را در gp120 القا می‌کند که به آن اجازه می‌دهد و در معرض gp41 قرار گرفته و باعث آمیختگی پوشش ویروس با غشاء سلولی میزبان و در نتیجه ورود هسته ویروس به سیتوپلاسم سلولی می‌گردد.

انفوویرتید

انفوویرتید، یک پپتید ۳۶ آمینواسیدی مهارکنندهٔ فیوژن است که از ورود ویروس به داخل سلول جلوگیری می‌کند (شکل ۳-۴۹). انفوویرتید با زیر واحد gp41 از گلیکوپروتئین پوشش ویروسی باند می‌شود، در نتیجه از تغییرات مورفولوژیکی لازم برای فیوژن غشای سلول و ویروس جلوگیری می‌کند. این دارو در ترکیب با سایر عوامل ضد رتروویروسی و در بیمارانی که علیرغم درمان ضدرتروویروسی رونویسی ویروسی در آنها همچنان ادامه دارد مصرف می‌شود.

انفوویرتید باید به صورت زیر جلدی تزریق گردد. به نظر می‌رسد متابولیسم آن از راه هیدرولیز پروتئولیتیکی صورت گرفته و نیاز به سیستم CYP450 ندارد. نیمه عمر حذف آن ۳/۸ ساعت است.

مقاومت به این دارو می‌تواند در نتیجهٔ جهش‌هایی در کودون‌های gp41 ایجاد شود. فراوانی و تأثیر این عمل در حال بررسی و تحقیق است. هیچ گونه مقاومت متقاطع با سایر داروهای ضد رتروویروسی رایج ندارد.

شایع‌ترین اثرات نامطلوب مرتبط با این دارو، واکنش‌های موضعی محل تزریق و ندول‌های دردناک اریتروماتوز می‌باشد. اگرچه که این اثرات به‌طور تیپیکال متوسط تا ملایم می‌باشد اما به‌ندرت سبب قطع مصرف دارو می‌شود و سایر اثرات جانبی ممکن است شامل بی‌خوابی، سردرد، سرگیجه و تهوع شود. است. واکنش‌های افزایش حساسیت ممکن است به طور نادر رخ دهند. این واکنش‌ها از لحاظ شدت، متنوع بوده و ممکن است دوباره عود کنند. افزایش ائوزینوفیل‌ها نیز گزارش شده است. در یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر، افزایش میزان پنومونی باکتریایی در بیمارانی که انفوویرتید دریافت می‌کنند، گزارش شده است. هیچ تداخلی شناسایی نشده که نیاز به تغییر سایر داروهای ضد رتروویروسی را الزامی کند.

ماراویروک

ماراویروک (شکل ۳.۱-۴۹) در درمان ترکیبی با سایر عوامل ضد رتروویروسی در درمان تجربی بیماران بالغ مبتلا به HIV-1 تروپیک CCR5 که مقاوم به سایر عوامل ضدرتروویروسی

هستند کاربرد دارد ماراویروک به صورت خاص به پروتئین میزبان CCR5، یکی از دو گیرنده کموکاینی مورد نیاز برای ورود HIV به سلول +CD4، متصل می‌شود. با توجه به اینکه این دارو علیه HIVهایی عمل می‌کند که CCR5 را به عنوان گیرنده همزمان استفاده می‌کنند و علیه HIV که CXCR4 را استفاده می‌کنند کاربرد ندارد یا علیه تروپیسم‌های مخلوط مصرف نمی‌شود لذا تروپیسم‌های کورسپتور بایستی پیش از مصرف ماراویروک و با استفاده از ارزیابی حساسیت تروپیسم بررسی شود.

جذب ماراویروک سریع ولی متغیر می‌باشد، معمولاً زمان رسیدن به حداکثر جذب ۱ تا ۴ ساعت بعد از خوردن دارو می‌باشد. بیشتر دارو (بیشتر یا مساوی ۷۵٪) در مدفوع دفع شده، در حالی که تقریباً ۲۰٪ آن در ادرار دفع می‌گردد. دوزهای توصیه شده برای ماراویروک بر اساس عملکرد کلیوی و مصرف همزمان مهارکننده‌ها و القاکننده‌های CYP3A متفاوت خواهد بود. ماراویروک در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی شدید و end-stage و در افرادی که از مهارکننده‌ها و القاکننده‌های CYP3A مصرف می‌کنند بایستی با احتیاط مصرف شود. در مصرف این دارو در افرادی که به نارسایی کبدی دچار بوده و یا مبتلا به عفونت HBV یا HIV هستند بایستی جوانب احتیاط را رعایت نمود. هیچ تعدیل دوزی در اختلالات کلیوی یا کبدی لازم نیست. نشان داده شده است که ماراویروک با سطحی تقریباً ۴ برابر بیش از غلظت‌های متناظر پلاسمای خون نفوذی عالی در مایع سرویکوواژینال دارد.

مقاومت به ماراویروک همراه یک یا تعداد بیشتری جهش در حلقهٔ gp120 V3است. مشخص شده که هیچ مقاومت متقاطعی با هیچ دارویی از دیگر گروه‌ها، شامل مهارکننده فیوژن، انفوویرتید، ندارد. به هر حال ویروس‌های CXCR4 (چه آنهایی که از قبل و چه آنهایی که به تازگی تشخیص داده شده‌اند) به نظر می‌رسد اصلی‌ترین علت نارسایی ویروس‌شناختی نسبت به پیشرفت مقاومت‌های ناشی از جهش باشد.

ماراویروک سوبسترای سیتوکروم P3A4 بوده و در نتیجه در حضور داروهایی که با این آنزیم‌ها تداخل دارند (جداول ۳-۴۹ و ۴-۴۹)، نیازمند تعدیل است. این دارو سوبسترای گلیکوپروتئین P که غلظت داخل سلولی دارو را محدود می‌کند نیز هست. میزان مصرف ماراویروک در صورت استفاده همزمان از داروهای مهارکننده قوی سیتوکروم CYP3A (مانند دلاویردین، کتوکونازول، ایتراکونازول یا کلاریترومایسین) باید کاهش یافته و در صورت مصرف همزمان با القاکننده‌های سیتوکروم P3A (مانند افاویرنز، اتراویرین، ریفامپین، کاربامازپین، فنی‌توئین یا علف چای) باید افزایش یابد.

عوارض جانبی بالقوه شامل سرفه، عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی، افت فشار خون وضعیتی (به‌ویژه در شرایط نارسایی‌های کلیوی)، درد عضلات و مفاصل، درد شکمی، اسهال و اختلال خواب می‌باشد. به دلیل گزارش‌های داده شده مبنی بر سمیت کبدی ناشی از این دارو که ممکن است بیانگر واکنش‌های آلرژیک نسبت به این دارو برای مثال (خارش راش‌های ائوزینوفیلی با افزایش IgE) باشد. از این‌رو در صورت بروز این علائم قطع مصرف ماراویروک بسیار الزامی است. ایسکمی میوکارد و انفارکتوس هم مشاهده می‌شود. بنابراین در بیمارانی که ماراویروک را دریافت می‌کنند خطر بیماری‌های قلبی و عروقی افزایش می‌یابد.

برخی نگرانی‌هایی وجود دارد که بلوک CCR5 ـ یک پروتئین انسانی تا یک آنزیم ویروسی ـ ممکن است باعث کاهش نظارت ایمنی شده و در نتیجه منجر به افزایش خطر رشد بدخیمی‌ها (مانند لنفوم) یا عفونت گردد. به هر حال تا به امروز شواهدی مبنی بر افزایش خطر بدخیمی یا عفونت در بیمارانی که ماراویروک دریافت می‌کنند، وجود ندارد.

مهارکننده‌های زنجیره ناقل اینتگراز (INSTIs)

این رده از داروها به اینتگراز، آنزیم ویروسی ضروری جهت رونویسی هر دو HIV-2, HIV-1 متصل می‌شوند. بنابراین این داروها زنجیره انتقال، مرحله سوم و نهایی تجمیع ویروس را مهار نموده با اینتگراسیون (تجمیع) آنزیم ترانس کریپتاز معکوسی DNA, HIV ویروس‌ها به کروموزم سلول میزبان تداخل می‌کنند. (شکل ۳-۴۹) این داروها سبب سردرد و مشکلات گوارشی می‌شوند و به خوبی تحمل می‌شوند. سایر اثرات آن بر سیستم عصبی اغلب رخ داده و میزان آن ناچیز بوده و در مورد افاویرنز بسیار کم است. اطلاعات محدودی توصیه می‌کنند که متابولیسم لیپیدها در مقایسه با اناویرنز و PIs رخ دهند که این نتایج در مورد الویتگراویر نسبت به رالتگراویر و دولتگراویر به علت تجویز همزمان بیشتر است. عوارض نادر و شدید آن شامل واکنش ازدیاد حساسیت و رابدومیلوزیس می‌باشد.

دولتگراویر

دولتگراویر را می‌توان با یا بدون غذا مصرف کرد. فراهمی زیستی خوراکی آن مشخص نیست این دارو را بایستی حداقل ۲ ساعت قبل یا ۶ ساعت بعد از مصرف آنتی‌اسیدهای حاوی کاتیون،

ملین‌ها، سوکرالفت، مکمل‌های آهن خوراکی، مکمل‌های خوراکی کلسیم یا داروهای بافر مصرف کرد. نیمه عمر انتهایی آن ۱۴ ساعت است.

دولتگراویر بصورت اولیه از طریق UGTLAL و با مشارکت اندک CYP3A متابولیز، می‌شود. بنابراین تداخل دارو ـ دارو ممکن است رخ دهد. (جدول ۴-۴۹) تجویز همزمان با القاکننده‌های متابولیک نظیر فنی‌توئین، فتوباربیتال، کاربامازپین، و هاپیریکوم پرفوراتوم بایستی اجتناب شود. دولتگراویر ترانسپورتر ارگانیک کاتیونیک OCT2 را مهار می‌کند. بنابراین غلظت پلاسمایی داروهای حذف شوند، از طریق OCT2 نظیر دوفتیلید و متفورمین را افزایش می‌دهد. به همین دلیل تجویز همزمان با دوفتیلید ممنوع بوده و بایستی به دقت پایش شود و نیازمند تعدیل دوز در تجویز همزمان با متفورمین است.

شواهد فعلی پیشنهاد می‌کنند که دولتگراویر فعالیت خود را علیه برخی از ویروس‌های مقاوم به رالتگراویر و الویتگراویر انجام می‌دهد.

اصلی‌ترین عارضه جانبی آن‌ها (دولتگراویر) بی خوابی، سردرد است. واکنش‌های ازدیاد حساسیت نظیر راش، اختلالات ارگان‌های نظیر آسیب کبدی گزارش شده است و ممکن است تهدیدکننده حیات باشد. در صورت بروز این علائم سریعاً بایستی تجویز دارو قطع شود. سایر عوارض جانبی گزارش شده شامل افزیش آفیوترانسفراز سرمی و سندرم توزیع مجدد چربی است.

الویتگراویر

الویتگراویر نیازمند تجویز مجدد به همراه مصرف داروهای بیشتری نظیر کوبیسیستات (یک تحصیل‌کننده فارماکوکینتیک CYP3A4 و پروتئین ناقل خاص روده‌ای) یا ریتوناویر می‌باشد. الوتیگراویر به عنوان یک داروی با دوز ثابت در فرآورده‌های ترکیبی با کوبیسیستات، امتری‌سیتابین و تنوفوویر موجود است. فرآورده‌های ترکیبی بایستی با غذا مصرف شود.

کوبیسیستات ترشح توبولی کلیوی کراتینین را مهار نموده که سبب افزایش کراتینین سوم شده که ممکن است از لحاظ بالینی معنی دار است. در فرآورده‌های با دوز ثابت تمایز بین نفروتوکسیستی ناشی از تنوفوویر و کوبیسیستات سخت است. توصیه می‌شود که دوزهای ثابت الویتگراویر / کوبیسیستات / تنوفوویر / امتری‌سیتابین نبایستی در بیماران با کلیرانس کمتر از ۷۰mL/min مصرف شود و نبایستی در افرادی که کلیرانس کراتینین کمتر از ۵۰mL/min دارند مصرف آن قطع شود. در صورتی که کلیرانس کراتینین به ۰/۴mg/dL یا بیشتر افزایش یابد مصرف آن باید قطع شود.

رالتگراویر

فراهمی‌زیستی آنالوگ پیریمیدین رالتگراویر به تائید نرسیده است و تأثیر آن با مصرف مکمل‌های غذائی مشخص نیست. این دارو با سیستم P450 تداخل ندارد. و توسط گلوکورونیداسیون بوسیله UGTLA1 متابولیزه می‌شود مهارکننده‌ها و القاکننده‌های UGT1A1 ممکن است بر سطوح سرمی رالتگراویر تأثیرگذار باشد. برای مثال در مصرف همزمان با ریفامپین دوز رالتگراویر بایستی افزایش یابد. اگرچه کاتیون‌های پلی‌والانت (برای مثال منیزیوم، کلسیم و آهن) ممکن است به مهارکننده‌های اینتگراز متصل شده و فعالیت آن را مهار کنند مصرف آنتی‌اسیدها با احتیاط و ۴ ساعت قبل از دارو مصرف شود. قرص‌های جویدنی آن ممکن است حاوی فنیل آلانین باشد که برای فنیل کتونوریا مضر است.

گرچه تا به امروز در کارآزمایی‌های بالینی، نارسایی ویروس‌شناسی برای رالتگراویر ناشایع بوده است، در محیط آزمایشگاه مقاومت تنها نیاز به یک جهش نقطه‌ای (مانند کدون ۱۴۸ یا ۱۵۵) دارد. سد ژنتیکی ضعیف نسبت به مقاومت بر اهمیت درمان‌های ترکیبی و مصرف همزمان تأکید دارد. انتظار نمی‌رود جهش‌های اینتگراز تأثیری بر حساسیت نسبت به دیگر گروه‌های عوامل ضد رتروویروسی داشته باشد.

عوارض جانبی بالقوه رالتگراویر شامل سردرد، بی‌خوابی، اسهال، تهوع، سرگیجه، سردرد، خستگی و درد عضلانی است افزایش در آمیلاز پانکراسی، آمینوترانسفراز سرمی و کراتین کیناز (رابدومیلوز) ممکن است رخ دهد. واکنش‌های پوستی شدید و تهدیدکننده حیات نیز گزارش شده که شامل سندرم استیونس جانسون واکنش‌های ازدیاد حساسیت و نکرولیز سمی اپیدرمال می‌باشد.

■ عوامل ضد هپاتیت

اینترفرون آلفا

اینترفرون‌ها، سایتوکانی‌های میزبان بوده که فعالیت‌های ضد ویروسی، تنظیم سیستم ایمنی و اثرات ضد تکثیری پیچیده‌ای را اعمال می‌کنند (فصل ۵۵ را ببینید) به نظر می‌رسد اینترفرون آلفا

جدول ۶-۴۹ داروهای مورد استفاده در درمان هپاتیت ویروسی

دارو	کاربرد	مقادیر مصرف در بزرگسالان	راه تجویز
آنالوگ‌های نوکلئوزیدی / نوکلئوتیدی			
آدفوویر، دیپی‌وکسیل[1]	هپاتیت مزمن نوع B	۱۰ میلی‌گرم چهار بار در روز	خوراکی
انتکاویر[1]	هپاتیت مزمن نوع B	۵۰۰ میلی‌گرم چهار بار در روز	خوراکی
لامی‌وودین	هپاتیت مزمن B	۱۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز (۱۵۰ میلی‌گرم یک بار در صورت عفونت همزمان HIV)	خوراکی
تنوفوویر[1]	هپاتیت مزمن نوع B	۳۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز	خوراکی
تلبیوودین[1]	هپاتیت مزمن نوع B	۶۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز	خوراکی
اینترفرون‌ها			
اینترفرون آلفا -2b[1]	هپاتیت حاد نوع C	۵ میلیون واحد چهار بار در روز ۱۰ میلیون واحد ۳ بار در هفته	زیرجلدی یا عضلانی
اینترفرون آلفا -2b[1]	هپاتیت حاد نوع B	۵ میلیون واحد چهار بار در روز به مدت ۳ تا ۴ هفته سپس ۵ میلیون واحد سه بار در هفته	زیر جلدی یا عضلانی
اینترفرون پگیلاته آلفا -۲a[1]	هپاتیت مزمن نوع B	۱۸۰ میکروگرم یک بار در هفته	زیر جلدی
اینترفرون پگیلاته آلفا -۲a[1]	هپاتیت مزمن نوع C	۱۸۰ میکروگرم یک بار در هفته به‌علاوه ریباویرین (۸۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز)	زیرجلدی
اینترفرون آلفا پگیلاته ـ ۲b	هپاتیت مزمن نوع C	۱/۵ میکروگرم در کیلوگرم یک بار در هفته به همراه ریباویرین (۸۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز)	زیرجلدی
مهارکننده‌های پروتئاز			
بوسپرویر	هپاتیت C مزمن	۸۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز در ۲۴ تا ۴۴ هفته به‌همراه اینترفرون پگیلاته آلفا -۲a یا اینترفرون پگیلاته آلفا -۲b	خوراکی
تلاپرویر	هپاتیت C مزمن	۷۵۰ میلی‌گرم ۳ بار در هفته به همراه اینترفرون آلفا ـ۲a یا اینترفرون پگیلاته آلفا ـ۲b	خوراکی
مهارکننده‌های پلی‌مراز			
سوفوسبوویر	هپاتیت C مزمن	۴۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز	خوراکی

۱. دوزها را بایستی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه کاهش داد.

از طریق اتصال به گیرنده‌های خاص غشای سلول و در نتیجه القای سیگنال‌های داخل سلولی عمل کند. اینترفرون آلفا باعث مهار نفوذ ویروس، مهار نسخه‌برداری، ترجمه، پردازش پروتئین، بلوغ و نیز مهار آزادسازی ویروس می‌گردد. علاوه بر این باعث افزایش بیان آنتی‌ژن‌های کمپلکس سازگاری نسجی (MHC)، افزایش فعالیت فاگوسیتی ماکروفاژها و افزایش تکثیر و بقای سلول‌های T سایتوتوکسیک می‌گردد.

فرآورده‌های تزریقی اینترفرون آلفا[1] برای HBV و HCV موجود است (جدول ۶-۴۹). $INF\alpha 2a$ و $INF\text{-}\alpha 2b$ ممکن است از راه زیر جلدی یا داخل عضلانی تجویز گردند، در حالی که اینترفرون alfacon-1 از طریق زیر جلدی تجویز می‌شود. نیمه عمر حذف اینترفرون آلفای 2a و 2b بسته به روش تجویز بین ۲ تا ۵ ساعت است. نیمه عمر اینترفرون alfacon-1 در بیماران مبتلا به HCV مزمن بین ۱۰-۶ ساعت است. اینترفرون‌های آلفا از راه گلومرول‌ها فیلتره شده و طی بازجذب توبولی دچار تخریب پرتئولیتیکی سریع می‌شوند. بنابراین تشخیص آن در سیستم گردش خون مشکل است. متابولیسم کبدی و در نتیجه دفع آن از راه صفرا راه‌های اصلی دفع آن هستند.

مصرف اینترفرون آلفا ۲a و 2b پگیله (ترکیب پلی‌اتیلن گلیکول)، به عنوان نتیجه‌ای از کلیرانس آهسته‌تر، در اصل باعث نیمه عمرهای نهایی طولانی‌تر شده و غلظت‌های ثابت‌تری از

1- Interferon alfa

دارو ایجاد می‌کند که اینها اجازه دوزاژ با فرکانس کمتر در بیماران با عفونت HCV مزمن را می‌دهد. تنها ۳۰٪ دفع از راه کلیه صورت می‌گیرد و این مقدار در بیماران مبتلا به اختلال عملکردی کلیه تقریباً به نصف کاهش می‌یابد. بنابراین دوزاژ دارو باید تنظیم گردد.

اثرات جانبی معمول اینترفرون آلفا شامل سندرم شبه آنفلوانزا با علایم سردرد، تب، لرز، درد عضلانی و بی‌قراری می‌باشد که در بیشتر از ۳۰٪ بیماران، ۶ ساعت بعد از تجویز، طی هفته اول درمان رخ می‌دهد. اما این سندرم با ادامه تجویز دارو از بین می‌رود. افزایش موقت آنزیم‌های کبدی ممکن است طی ۱۲-۸ هفته اول درمان ایجاد شود. این حالت بیشتر در افرادی که به دارو جواب داده‌اند، دیده می‌شود. سایر اثرات نامطلوب احتمالی دارو طی درمان طولانی شامل عوارض عصبی (بی‌حوصلگی، افسردگی، خواب‌آلودگی، گیجی، حمله صرع)، سرکوب مغزاستخوان، خستگی شدید، کاهش وزن، بثورات، سرفه، درد عضلانی، آلوپسی، وزوز گوش، ازدست‌دادن شنوایی برگشت‌پذیر، رتینوپاتی، پنومونی، و احتمال سمیت قلبی است. القای آنتی‌بادی‌های نیز رخ می‌دهند که باعث تشدید یا ایجاد بیماری خودایمن (تیروئیدهای خاص) می‌گردد. مولکول پلی‌اتیلن گلیکول پلیمری غیرسمی است و به آسانی از راه ادرار دفع می‌شود.

در افراد مبتلا به نارسایی کبدی، بیماری‌های خودایمن و نیز در افرادی با پیشینه آریتمی قلبی، استفاده از اینترفرون آلفا ممنوع است. در مورد بیماری‌های روانی، صرع، بیماری تیروئید، بیماری ایسکمیک قلبی، نارسایی شدید کلیوی و سیتوپنی مصرف دارو باید با احتیاط صورت گیرد. اینترفرون‌های آلفا باعث ایجاد سقط جنین در پریمات‌ها می‌گردند. از این‌رو نباید در دوران بارداری استفاده شوند. برهمکنش‌های احتمالی دارو ـ دارو شامل افزایش سطح تئوفیلین و متادون است. تجویز همزمان با دیدانوزین به دلیل احتمال بروز نارسایی کبدی توصیه نمی‌شود. همچنین تجویز همزمان با زیدوودین ممکن است باعث تشدید سیتوپنی گردد.

درمان عفونت ویروس هپاتیت B

اهداف درمان HBV مزمن، ثابت نگه داشتن سرکوب کپی‌برداری HBV DNA و کاهش نیاز به پیوند کبد می‌باشد. این ترجمه منجر به سرکوب DNA ویروس HBV تا سطوح غیرقابل اندازه‌گیری، تبدیل وضعیت سرمی HBeAg (یا بسیار نادر، HBsAg) از مثبت به منفی، و کاهش سطوح ترانس‌آمینازهای کبدی می‌شود. این اهداف با بهبود بیماری التهاب نکروزی، کاهش خطر سیروز و کارسینومای سلول‌های کبدی و نیز کاهش نیاز برای پیوند کبد، همراه هستند. تمامی درمان‌های مجازی که در حال حاضر وجود دارند چنین اهدافی را محقق می‌سازند، درمان‌های رایج ویروس را ریشه‌کن نمی‌کنند بلکه جلوی تکثیر HBV را می‌گیرند. بنابراین پاسخ‌های اولیه ماندگار نیستند. DNA به صورت کووالان حلقوی ویروسی[1] (ccc) به شکل پایدار و به صورت نامحدودی داخل سلول وجود داشته و در سراسر عمر سلول به عنوان مخزنی برای ویروس عمل می‌کند در نتیجه توانایی دوباره فعال‌شدن را دارد. عود بیماری در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HBV و ویروس هپاتیت D متداول‌تر است.

از سال ۲۰۱۳ به بعد، ۷ دارو برای عفونت مزمن HBV در آمریکا مورد تأیید قرار گرفته است؛ ۵ آنالوگ نوکلئوتید/ نوکلئوزید (لامی‌وودین، آدفوویر، دیپی‌ووکسیل، تنوفوویر، اِنتکاویر، تلبی‌وودین) و دو داروی اینترفرون تزریقی (اینترفرون آلفا 2b، اینترفرون آلفا 2a پگیله) (جدول ۶-۴۹). استفاده از اینترفرون با اینترفرون پگیله طولانی‌اثر (دوزاژ یک بار در هفته به‌جای دوز روزانه یا سه بار در هفته) جایگزین شده است. در کل، درمان‌های آنالوگ نوکلئوزید/ نوکلئوتید تحمل بهتری داشته و موجب پاسخ نهایی بالاتری نسبت به اینترفرون‌ها شده و هم اکنون به عنوان درمان خط اول در نظر گرفته می‌شود. درمان ترکیبی ممکن است پیشرفت مقاومت را کاهش دهد و دوره مطلوب درمانی همچنان مشخص نیست.

بسیاری از عوامل ضد HBV دارای فعالیت ضد HIV هم هستند که شامل لامی‌وودین، آدفوویر دیپی‌واکسیل و تنوفوویر. اِمتری‌سیتابین، یک ضد رتروویروس NRTI، بوده که جهت درمان HIV استفاده شده و نتایج بیوشیمیایی ویروس‌شناختی و بافت‌شناختی زیادی در بهبود بیمار داشته است. مبتلا به HBV که هرچند از جهت درمان در HBV هنوز به تأثیر نرسیده است. و در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HBV و HIV به‌عنوان درمان خط اول محسوب می‌شود. یادآوری این نکته حائز اهمیت است که در نتیجه وقفه یا قطع این داروها امکان وخیم‌ترشدن هپاتیت وجود دارد که این‌پدیده ممکن است به‌شدت کشنده باشد.

آدفوویر دیپی‌واکسیل[2]

اگرچه آدفوویر دیپی‌واکسیل، اوایل داروی درمان عفونت HIV بود، اما بعدها با دوز پایین‌تر و عوارض کمتر برای درمان عفونت

1- Covalenthy closed circular
2- Adefovir Dipivoxil

HBV مورد قبول واقع شد. این دارو یک پیش داروی دی‌استری از آدفوویر است. در واقع آنالوگ غیرحلقوی نوکلئوتید فسفاته آدنین است (شکل ۴.۱-۴۹). آدفوویر دیپی‌واکسیل با کینازهای سلولی به متابولیت‌های فسفات فعال تبدیل شده، و سپس به طور رقابتی باعث مهار DNA پلی‌مراز HBV می‌شود، یعنی در داخل زنجیر DNA وارد شده و باعث پایان یافتن زنجیره می‌گردد. آدفوویر در محیط آزمایشگاهی در برابر تعداد زیادی از ویروس‌های DNA و RNA شامل HBV، HIV و ویروس‌های هرپس فعال است.

فراهمی‌زیستی خوراکی آدفوویر دیپی‌واکسیل حدود ۵۹٪ بوده و تحت تأثیر وعده‌های غذایی قرار نمی‌گیرد. این دارو به سرعت و به‌طور کامل با استرازهای روده‌ای و خون به ترکیبات ابتدایی هیدرولیز می‌گردد. میزان اتصال به پروتئین کم (کمتر از ۵٪) است. نیمه عمر داخل سلولی دی‌فسفات طولانی و در محدوده‌ای بین ۵ تا ۱۸ ساعت در سلول‌های مختلف است؛ این موضوع مصرف یک بار در روز را میسر می‌سازد. آدفوویر با ترکیبی از فیلتراسیون گلومرولی و ترشح فعال توبولی دفع می‌گردد و لازم است در مبتلایان به نارسایی کلیوی دوز آن تنظیم شود، با وجود این تجویز این دارو برای بیمارانی با نارسایی کبد امکان‌پذیر است.

از میان عوامل خوراکی، آدفوویر در سرکوب سطوح DNA ویروس HBV آهسته‌تر بوده و کمترین احتمال القای تبدیل سرمی HBeAg را دارد. گرچه ظهور مقاومت در طی سال اول درمان نادر است ولی ظرف ۵ سال میزان مقاومت به ۳۰-۲۰٪ می‌رسد. رخداد طبیعی (اولیه) گونه‌های جهش یافته HBV rt233 مقاوم به آدفوویر به تازگی تشریح شده است. مقاومت متقاطعی بین آدفوویر و لامی‌وودین وجود ندارد.

آدفوویر دیپی‌واکسیل به خوبی تحمل می‌شود. عوارض عصبی وابسته به دوز در آزمایش‌های بالینی مشاهده شده که با افزایش کراتینین سرم، کاهش فسفر سرم مشخص می‌شود و بیشتر در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی و دریافت‌کنندگان دوز بالای دارو (۶۰mg-۳۰ روزانه) دیده می‌شود. سایر اثرات نامطلوب شامل سردرد، اسهال، ضعف و درد شکمی است. مانند سایر عوامل NRTI، اسیدوز لاکتیک و استئاتوز کبدی به دلیل ایجاد نقایص عملکردی میتوکندریایی به عنوان یک خطر محسوب می‌گردند. تا به امروز تداخل دارو ـ دارو مهم بالینی تشخیص داده نشده است. به هر حال مصرف همزمان داروهای کاهنده عملکرد کلیوی و یا داروهایی که با ترشح فعال توبولی رقابت می‌کنند سبب افزایش غلظت سرمی آدفوویر یا سایر داروهای تجویز شده می‌باشد. پیوالیک اسید، یک محصول فرعی متابولیسم آدفوویر دیپی‌ووکسیل، می‌تواند کارنیتین آزاد را استریفیه کرده و در نتیجه باعث کاهش سطوح کارنیتین گردد. به هر حال، لزوم به‌کارگیری مکمل‌های کارنیتین با دوز پایین که در درمان بیماران با HBV مصرف می‌شود (۱۰ میلی‌گرم در روز)، احساس نمی‌شود. تشدید سمیت حاد کبدی در ۲۵ درصد افراد گزارش شده است.

آدفوویر در موش صحرایی برای جنین سمی بوده (در دوزهای بالا) و در مطالعات پیش‌بالینی ژنوتوکسیک بوده است.

انتی‌کاویر[1]

انتی‌کاویر، آنالوگ گوانوزین است که از راه خوراکی تجویز می‌گردد. این دارو هر سه عمل آنزیم DNA پلی‌مراز HBV یعنی عمل آغاز، نسخه‌برداری از روی رشته منفی و سنتز رشته مثبت را مهار می‌کند. فراهمی‌زیستی دارو تا ۱۰۰٪ است که با غذا کاهش می‌یابد. بنابراین انتی‌کاویر باید در حالت ناشتا مصرف گردد. نیمه عمر داخل سلولی فرم فسفریله شده فعال دارو، ۱۵ ساعت است. طول نیمه عمر پلاسمایی ۱۴۹-۱۲۸ ساعت این دارو امکان تجویز یک بار در روز را فراهم می‌کند. دفع آن از راه فیلتراسیون گلومرولی و ترشح غیرفعال (net) توبولی صورت می‌گیرد.

تأثیر انتی‌کاویر بر سرکوب میزان DNA ویروسی، بیشتر از لامی‌وودین یا آدوفوویر است. انتکاویر سد قوی‌تری در مقابل ظهور مقاومت، نسبت به لامی‌وودین داشته باشد. اما مقاومت ممکن است بسیار شبیه لامی‌وودین باشد. گرچه انتخاب ایزوله‌های مقاوم با جهش S202G در طی درمان تأیید شده است، مقاومت بالینی نادر است (کمتر از ۱٪ در چهار سال). انتاکاویر فعالیت ضد ویروسی HIV ضعیفی داشته می‌تواند پیشرفت M184V در واریانت‌های HBV/HIV در بیماران مبتلا به هر دو بیماری را تقویت نموده که سبب مقاومت به امتری‌سیتابین و لامی‌وودین می‌شود.

انتی‌کاویر به خوبی تحمل می‌شود. شایع‌ترین اثرات نامطلوب گزارش شده، سردرد، خستگی، سرگیجه و تهوع می‌باشد. علاوه بر این، آدنوما و کارسینومای ریه در موش‌های کوچک، آدنوما و کارسینومای کبد در موش‌های کوچک و صحرایی، تومور عروقی در موش‌های کوچک و نیز فیبرومای پوست و گلیومای مغزی در موش‌های صحرایی در غلظت‌های

1- Entecavir

متنوع دارو مشاهده شده‌اند. تجویز همزمان انتی‌کاویر با داروهایی که باعث کاهش عملکرد کلیه می‌شوند و یا برای ترشح فعال توبولی رقابت می‌کنند، ممکن است باعث افزایش غلظت سرمی انتی‌کاویر و یا داروهایی که همزمان مصرف می‌گردد، شود.

لامی‌وودین

ویژگی‌های دارویی لامی‌وودین[1] بیشتر در این فصل توضیح داده شده است (بخش مهارکننده‌های نوکلئوزیدی و نوکلئوتیدی ترانس‌کریپتاز معکوس را ببینید). از آنجایی که عمر دارو (۱۹–۱۷ ساعت) در رده‌های سلولی یافته با HBV بیشتر از نیمه عمر آن (۱۵/۵–۱۰/۵ ساعت) در سلول‌های عفونت یافته با HIV است، از این‌رو نیاز به تجویز دوز کمتر و دفعات کمتری از دارو را میسر می‌سازد. لامی‌وودین را می‌توان با اطمینان خاطر در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی تجویز کرد. درمان طولانی مدت نشان داده است که سبب کاهش پیشرفت HBV و بهبود سرطان کبدی تا ۵۰٪ می‌شود. همچنین لامی وودین در پیشگیری از انتقال عمودی HBV از مادر به نوزادان (با مصرف ۴ هفته‌ای در هنگام بارداری) پیشگیری می‌کند.

لامی‌وودین مهارکننده آنزیم DNA پلی‌مراز HBV و نیز آنزیم ترانس کریپتاز معکوس HIV است. این دارو با داکسی‌سیتیدین برای قرارگرفتن در داخل DNA رقابت کرده و در نتیجه باعث خاتمه زنجیره می‌گردد. لامی‌وودین اگرچه در ابتدا سبب سرکوب قدرتمند و سریع ویروس‌ها می‌شود مصرف مزمن با بروز ایزوله‌های مقاوم به لامی‌وودین (برای مثال 180M) یا (M204/I/V) که در ۱۵ تا ۳۰ درصد بیماران در سال ۱ و سال درمان و ۷۰ درصد بیماران در ۵ سال اول درمان رخ می‌دهد، محدود می‌شود بروز مقاومت با شدت گرفتن هپاتیت و بیماری‌های کبدی همراه خواهد بود. مقاومت متقاطع بین لامی وودین و امتری سیتابین یا انتاکاویر ممکن است رخ دهد. به هر حال آدوفودیر و تنوفودیر فعالیت خود را علیه سویه‌های HBV مقاوم به لامی وودین حفظ نموده‌اند.

گرچه لامی‌وودین موجب سرکوب ویروسی سریع و قوی می‌شود، درمان مزمن ممکن است با ظهور ایزوله‌های HBV مقاوم به لامی‌وودین (مانند L180M یا M204I/V) محدود گردد، این مقاومت در ۱۵ تا ۳۰٪ بیماران ظرف یک سال و ۷۰٪ ظرف پنج سال درمان تخمین زده می‌شود. مقاوم‌شدن ویروس باعث تشدید و پیشرفت بیماری کبدی می‌شود. مقاومت متقاطع ممکن است بین لامی‌وودین با امتری‌سیتابین یا انتی‌کاویر، آدفوویر علیه سوش‌های HBV مقاوم به لامی‌وودین مؤثر است.

لامی‌وودین در دوزهای استفاده شده برای عفونت‌های HBV، بسیار بی‌خطر بوده است. سردرد، تهوع، سرگیجه به طور نادر دیده می‌شوند. عفونت همزمان با HIV ممکن است خطر ایجاد پانکراتیت را افزایش دهد.

تلبی‌وودین

تلبی‌وودین آنالوگ نوکلئوزید تیمیدین با فعالیت علیه پلی‌مراز DNA ویروس HBV است. دارو با کینازهای سلولی به شکل تری‌فسفات فعال فسفوریله شده، که نیمه عمر داخل سلولی ۱۴ ساعت دارد. ترکیبات فسفوریله به صورت رقابتی پلی‌مراز DNA ویروس HBV را مهار کرده، در نتیجه باعث شرکت در DNA ویروس و توقف زنجیره می‌گردد. این دارو در محیط آزمایشگاهی در مقابل HIV-1 فعال نیست.

فراهمی‌زیستی خوراکی تحت تأثیر غذا نیست. اتصال به پروتئین‌های پلاسما کم (۳٪) و توزیع وسیع است. نیمه عمر سرمی نزدیک به ۱۵ ساعت و دفع کلیوی است. متابولیت شناخته شده‌ای وجود ندارد و تداخلی با سیستم سیتوکروم P450 و دیگر داروها موجود نیست.

تلبی‌وودین نسبت به لامی وودین یا آدوفویر پاسخ ویرس شناختی بیشتری ایجاد می‌کند. به هر حال مقاومت نسبت به این دارو، بواسطه موتاسیون M2041 ممکن است در ۲۲٪ افراد در طی درمان یک ساله رخ دهد و ممکن موجب برگشت ویروس‌ها شود. تلبی‌وودین در بیماران مبتلا به HBV مقاومت به لامی‌وودین کاربرد ندارد.

عوارض جانبی خفیف هستند و عبارتند از: خستگی، سردرد، درد شکم، عفونت دستگاه تنفس فوقانی، سطوح افزایش یافته کراتین کیناز و تهوع و استفراغ می‌باشد. همچون نوروپاتی، هم میالژی غیرپیچیده و هم میوپاتی نیز گزارش شده است. مانند دیگر آنالوگ‌های نوکلئوزید، اسیدوز لاکتیک و هپاتومگالی شدید با استئاتوز ممکن است طی درمان اتفاق افتاده و در صورت قطع درمان هپاتیت شعله‌ور می‌شود.

تنوفوویر

تنوفوویر، آنالوگ نوکلئوتید آدنوزین که به عنوان عامل ضد رتروویروسی مورد استفاده است، به تازگی برای درمان بیماران با

1- Lamivudin

عفونت HBV مزمن اجازهٔ مصرف گرفته است. ویژگی‌های تنوفوویر پیش‌تر در این فصل شرح داده شد. تنوفوویر در مقابل ایزوله‌های مقاوم به لامی‌وودین و انتکاویر فعال باقیمانده، ولی فعالیت آن در مقابل گونه‌های مقاوم به آدفوویر کاهش می‌یابد. اگرچه که از لحاظ ساختار به دیپی‌ویردیپی‌وکسیل مشابه است، کارآزمایی‌های بالینی پاسخ‌های ویروس‌شناختی و هیستولوژیک بیشتری و احتمال کمتری از مقاومت نسبت تنوفوویر را نشان می‌دهند در بیماران با عفونت HBV عارضه جانبی جدی تنوفودیر در بیماران با عفونت HBV تهوع، درد شکمی، اسهال، سرگیجه، خستگی و راش می‌باشد. سایر عوارض جانبی که در ابتدا لیست شده‌اند مشخص است.

درمان عفونت ویروس هپاتیت C

هدف اصلی در درمان بیماران مبتلا به HCV (برخلاف درمان بیماران مبتلا به HBV)، ریشه‌کنی ویروس است. در آزمایش‌های بالینی هدف اصلی، دستیابی به پاسخ ویروسی پایدار[1] (SVR) است؛ یعنی ۶ ماه بعد از کامل‌شدن درمان، ویرمی قابل تشخیص نباشد. SVR با بهبود هیستولوژی کبدی، کاهش خطر ایجاد کارسینومای سلول‌های کبدی و گهگاه با پسرفت سیروز مرتبط است. عود تأخیری در کمتر از ۵٪ از بیمارانی که به SVR دست یافته‌اند رخ می‌دهد.

در هپاتیت C حاد، میزان حذف ویروس بدون درمان ۳۰-۱۵٪ تخمین زده شده است. در یک مطالعه درمان عفونت حاد هپاتیت C با IFN-α2b با دوزاژی بالاتر از حد مورد نیاز برای نوع مزمن هپاتیت C صورت گرفت. در این مطالعه در ۹۵٪ بیماران بعد از ۶ ماه پاک‌سازی پایدار ویروس دیده شد. بنابراین اگر ویرمی پایدار ۱۲ هفته بعد از تبدیل سرمی اولیه در آزمون‌های آزمایشگاهی نشان داده شود، درمان ضد ویروسی توصیه می‌شود.

درمان بیماران با عفونت HCV مزمن برای آنها که افزایش خطر پیشرفت به‌سمت سیروز دارند، پیشنهادمی‌گردد. پارامترهای انتخاب پیچیده هستند. بااین‌حال درمورد بیماران در حال درمان، درمان استاندارد رایج برای عفونت مزمن هپاتیت C، استفاده از Peg-IFNα (هفته‌ای یک بار) به همراه استفاده روزانه از ریباویرین است. بنابراین مونوتراپی با اینترفرون پگیلاته در بیمارانی که نمی‌توانند ریباویرین را تحمل کنند مصرف می‌شود. Peg-INFα2a,2b بدون توجه به ژنوتیپ علیه تمام انواع عفونت HCV با میزان SVR ۸۰-۷۰٪ دربین بیماران مبتلا به عفونت HCV با ژنوتیپ ۲ و ۳ مناسب است و با میزان ۷۰-۴۵٪ در تمام انواع بیماران با سایر ژنوتیپ‌ها مؤثر است واریاشت ژنتیکی در بخش ژن اینترفردن لامبدا ـ (IL28Brs12979860) قوی‌ترین گروه پاسخ‌دهنده به ریباویرین و اینترفرون آلفا پگیلاته هستند.

به هر حال مهارکننده پروتئاز اخیر NS3/4A و مهارکننده پلی‌مراز NS5B الگوی درمان مزمن HCV را تغییر داده است تجویز بوسپروویر، سیمپرویر یا تلاپرویر در ترکیب با ریباویرین و اینترفرون پگیلاته میزان کلیرانس ویروسی را در ژنوتیپ HCV1 افزایش می‌دهد. سوفوسوویر علیه ژنوتیپ HCV 4,3,2,1 مؤثر است. اگر چه تمام این ۴ داروی جدید مجوز تجویز ترکیبی با اینترفرون پگیلاته و ریباویرین را دارند. اما نتایج اخیر نشان می‌دهند که برخی از آن‌ها می‌توانند به تنهایی هم مؤثر باشند.

مهارکننده‌های پلی‌مراز

سوفوسبوویر[2]

سوفوسبوویر یک آنالوگ نوکلئوتیدی که RNA پلی‌مراز وابسته به HCVRNAنوع NS5B را در بیماران مبتلا به نوع HCV ژنو تیپ‌های 4,3,2,1 مهار می‌کند. بصورت یک بار در روز تجویز می‌شود که ممکن است با یا بدون غذا باشد و در ترکیب اینترفرون پگیلانه آلفا و ریباویرین برای مدت ۱۲ تا ۲۴ هفته مصرف شود. (طول دوره مصرف بیشتر در بیماران با ژنوتیپ نوع ۳ توصیه می‌شود) احتیاط بسیار زیادی لازم است اما دارو به شدت گران است.

سوفوسبوویر به‌میزان ۶۵-۶۱٪ به پروتئین‌های پلاسما متصل شده و در کبد به فرم آنالوگ نوکلئوتیدی تری‌فسفات فعال GS-461203 متابولیزه می‌شود. حذف آن ازطریق کلیرانس‌کلیوی بوده و بی‌خطری در بیماران با نارسایی کلیوی تأیید نشده است.

سوفوسبوویر سوبسترای دارو P-gp (p گلیکوپروتئین بوده بنابراین القاکننده‌های p-gp در روده نبایستی مصرف شوند عوارض جانبی رایج آن خستگی و سردرد است.

مهارکننده‌های پروتئاز

مهارکننده خوراکی پروتئاز، NS3/A4 اخیر در درمان ژنوتیپ‌های HCV,1 و در ترکیب ریباویرین و اینترفرون پگیلاته بوسپرویر[3]، سیمپرویر[4] و تلاپرویر[5] به تصویب رسیده است. این عوامل

1- Sustained viral response
2- sofosbuvir
3- boceprevir
4- simeprevir

رونویسی از HCV به طور مستقیم با اتصال به پروتئاز NS3/4A که پلی‌پروتئین‌های HCV را می‌شکند، مهار می‌کنند. (شکل ۴-۴۹) البته نگرانی در مورد این دارو، هنگام ترکیب با اینترفرون پگیلاته و ریباویرین، پتانسیل بالا برای تداخل دارو ـ دارو، است. نگرانی دیگر وجود سدهای کم مقاومتی است به طوری که ۴ روز پس از آغاز درمان مونوتراپی ممکن است این مقاومت رخ دهد. مصرف این دارو در درمان سایر ژنوتیپ‌های HCV توصیه نمی‌شود. مقاومت متقاطع با مهارکننده پروتئاز NS3/4A دیده می‌شود.

تمام سه داروی مذکور مهارکننده و سوبسترای CYP3A هستند. تداخل دارو ـ دارو در مصرف NNRTIs و PIs در بیمار با عفونت HIV/HCV دیده می‌شود. تجویز همزمان القاکننده‌های CYP3A4 (نظیر ریفامپین) به علت کاهش سطح سری دارو و تجویز همزمان با عوامل استاتینی به علت افزایش سطوح داروی استاتین منع مصرف دارد. تأثیرگذاری هورمونی ضد بارداری‌های خوراکی ممکن است در تجویز همزمان با بوسپرویر و تلاپرویر کاهش یابد.

اگرچه بوسپرویر، سیمپرویر و تلاپرویر همیشه به همراه ریباویرین تجویز می‌شود. اما مصرف آن در زنان باردار و یا مردانی که شریک جنسی باردار دارند ممنوع است.

بوسپرویر

درمان با بوسپرویر پس از تجویز داروی اینترفرون پگیلاته و ریباویرین برای مدت ۴ هفته کاربرد دارد. طول دوره اثر درمان وابسته میزان با رویروسی است. بوسپرویر بایستی با غذا مصرف شده و به جذب حداکثر برسد.

این دارو ۷۵٪ به پروتئین متصل شده و نیمه عمر پلاسمایی آن تقریباً ۳/۴ ساعت است. بوسپرویر توسط آلدو- کتو- ردوکتاز و مسیر CYP3A4/5 متابولیز شده و یک مهارکننده CYP3A4/5 و تراسپورتر p گلیکوپروتئین است. تجویز همزمان بوسپرویر با تعدادی داروها منع مصرف دارد که این داروها شامل کاربامازپین، فنوباربیتال، فنی‌توئین، ریفامپین، مشتقات ارگوت) سیزاپراید، لوواستاتین، سیمواستاتین، هایپریکوم پرفوراتوم، دروسپیرون، آلفوزوسین، سیلدنافیل یا تادالافیل پیموزید، تریازولام، میدازولام و افاویرنز نیز می‌باشد.

اصلی‌ترین عوارض جانبی گزارش شده شامل خستگی، کم خونی، نوتروپنی، تهوع، سردرد می‌باشد. خطر بروز کم خونی در افرادی که اینترفرون پگیلاته به علاوه بوسپرویر و ریباویرین مصرف می‌کنند نسبت به افزایش که فقط اینترفرون پگیلانه ویباویرین مصرف می‌کنند بیشتر است (۵۰٪ در مقایسه با ۲۵٪) میزان نوتروپنی هم بسیار بیشتر است.

سیمپراویر

سیمپراویر به صورت یک بار در روز و در ترکیب با اینترفرون پگیلاته برای مدت ۱۲ هفته در بیماران مبتلا به HCV ژنوتیپ نوع ۱ که کبد آن‌ها بهبود یافته مصرف می‌شود.

سیمپراویر را بایستی با غذا مصرف نموده تا جذب حداکثری یابد این دارو به صورت گسترده به پروتئین پلاسما (بیش از ۹۹٪) باند می‌شود. که در کبد از مسیر CYP3A متابولیزه شده و دفع صفراوی پیدا می‌کند. بی خطری آن در بیماران مبتلا نارسایی کبدی به تائید نرسیده است. میانگین مواجهه با سیمپراویر بیش از ۳ برابر در جمعیت‌های آسیایی و قفقازی بوده که منجر به بروز عوارض جانبی بیشتر می‌شود. سیمپراویر سوبسترا و مهارکننده متوسط P-CYP3A- گلیکوپروتئین و OATP1B1/3 می‌باشد. تجویز همزمان با مهارکننده‌های قدرتمند یا القاکننده‌های CYP3A ممکن غلظت پلاسمایی دارو را افزایش یا کاهش دهد.

حضور پلی‌مورفیسم NS3Q80k در خط پایه با کاهش کارآیی درمان همراه بوده و پیش از آغاز درمان بایستی غربال شود. وجود جایگزینی‌های آمینواسیدی سبب کاهش حساسیت دارویی شده که در طول درمان و مورد بررسی قرار می‌گیرد و سبب کاهش پاسخدهی به درمان می‌شود.

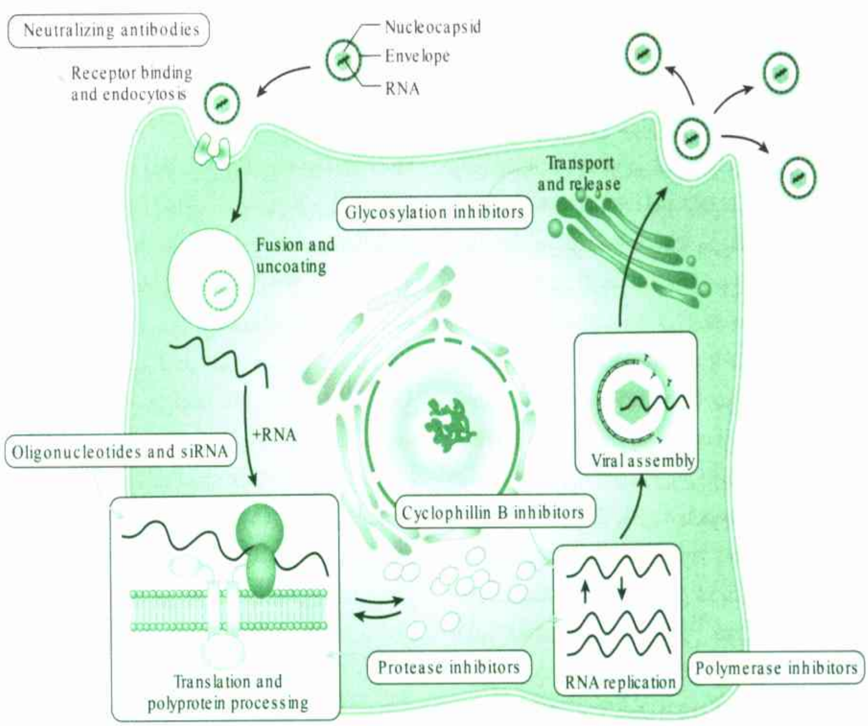
عوارض جانبی آن شامل واکنش‌های ازدیاد حساسیت، راش (در طول ۴ هفته اول درمان) دیده می‌شود. از آنجا که این دارو حاوی گروه سولفا بوده و در افراد با سابقه آلرژی به سولفا بایستی با احتیاط مصرف شود.

تلاپرویر

درمان تلاپرویر با اینترفرون پگیلاته و ریباویرین برای مدت حداقل ۱۲ هفته در بیماران مبتلا به HCV مصرف می‌شود همچون بوسپرویر، طول دوره درمان وابسته به میزان ویروس‌های غیرقابل اندازه‌گیری است.

تلاپرویر بایستی برای رسیدن به جذب حداکثری با غذا مصرف شود. با میزان ۵۹ تا ۷۶٪ به پروتئین پلاسما متصل شده و نیمه عمر ۹ تا ۱۱ ساعت دارد. تلپیناویر توسط میر Cpy در کبد متابولیزه شده و یک مهارکننده CYP3A4 و P گلیکو پروتئین است. تجویز همزمان با تلپیناویر با تعداد زیادی داروها منع

5- telayprevir



شکل ۴-۴۹. چرخه زندگی HCV و مکانیسم اثر داروها.

مصرف دارد این داروها شامل ریفامپین، مشتقات ارگوت، سیزاپراید، لوواستاتین، سیمواستاتین، آلفوزوسین، سیلدنانیل یا تادالانیل (در مصرف پرفشاری خون ریوی) پیموزیدها، هایپریکوم پرفوراتوم، تریازولام و میدازولام می‌باشند دوز تلاپرویر بایستی در تجویز همزمان با افاویرنز به علت کاهش سطح تلاپرویر افزایش یابد.

اصلی‌ترین عارضه جانبی ناشی از تلاپرویر شامل راش (۳۰ تا ۵۵٪) آنمی، خستگی، التهاب بافت همبند، تهوع و ناهنجاری رکتوم است. راش شدید یا استونیس جانسون گزارش شده است. در این بیماران دارو بایستی متوقف شده و مصرف شود میزان آلفی در بیماران دریافت کننده تلاپرویر و اینترمزون پگیلاته و ریبادیرین در مقایسه زبانی که ریبادیرین یا اینترفرون پگیلاته به تنهایی مصرف شده بیشتر است (۳۶٪ در مقایسه با ۱۷٪ به ترتیب) کلوپنی، ترومبوسیتوپنی افزایش بیلی‌روبین سرم، هایپراوریسمی و خراشیدگی در ناحیه رکتوم و مقعد ممکن است رخ دهد.

ریباویرین[1]

ریباویرین، آنالوگ گوانوزین است که داخل سلول با آنزیم‌های میزبان فسفریله می‌گردد. اگرچه هنوز مکانیسم عمل آن به طور دقیق شناسایی نشده است ولی به نظر می‌رسد که در سنتز گوانوزین تری‌فسفات اختلال ایجاد کرده و در نتیجه از کلاهک‌دارشدن mRNAهایی ویروسی و نیز از آنزیم پلی‌مراز وابسته به RNAی انواع خاصی از ویروس‌ها جلوگیری می‌کند. ریباویرین تری‌فسفات از تکثیر انواع مختلفی از ویروس‌ها از قبیل آنفلوانزای A، B، پارانفلوآنزا، ویروس سن‌سیشیال تنفسی (RSV)، پارامیکسوویروس‌ها، HCV و HIV-1 جلوگیری می‌کند.

فراهمی‌زیستی ریباویرین از راه خوراکی ۶۴-۴۵٪ است و با وعده‌های غذایی پرچرب افزایش می‌یابد اما در تجویز همزمان با مواد ضد اسیدی کاهش می‌یابد. اتصال به پروتئین‌های پلاسما قابل چشم‌پوشی بوده، حجم توزیع زیاد، و سطوح دارو در مایع

1- Ribavrin

مغزی نخاعی حدود ۷۰٪ سطح آن در پلاسما است. ریباویرین به طور عمده از راه ادرار دفع می‌گردد. بنابراین در بیمارانی که کلیرانس کراتینین در آنها کمتر از ۳۰ml/min باشد، دفع ریباویرین کاهش می‌یابد.

دوزهای بالاتری از ریباویرین (یعنی ۱۰۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز، مطابق وزن، بجای ۸۰۰ میلی‌گرم در روز) یا درمان با زمان طولانی‌تر، یا هر دو، در افرادی که احتمال کمتری برای پاسخ به درمان دارند (مثلاً با ژنوتیپ ۱ یا ۴) یا آنها که دچار عود شده‌اند، ممکن است بسیار مؤثرتر باشد. این کار باید با توجه احتمال افزایش عوارض تنظیم گردد. آنمی همولیتیک وابسته به دوز در ۲۰-۱۰٪ بیماران رخ می‌دهد. سایر اثرات نامطلوب آن شامل افسردگی، خستگی، تحریک‌پذیری، بثورات، سرفه، بی‌خوابی، تهوع و خارش پوست است. مواد منع مصرف دارو شامل آنمی جبران نشده (درمان نشده)، نارسایی کلیوی، بیماری ایسکمیک عروقی و بارداری است. ریباویرین در حیوانات تراتوژن بوده و برای جنین دارای عارضه است. برای سلول‌های پستانداران نیز خاصیت موتاژنی دارد. تا ۶ ماه پس از مصرف دارو باید از بارداری جلوگیری نمود.

عوامل جدید و در دست تحقیق

مهارکننده پروتئاز NS3/NS4A نسل دوم (برای مثال فلداپراویر، سیمپرناویر و سوناپراویر) مهارکننده و پلی مراز NS5B نوکلئوزیدی و نوکلئوتیدی (مثلاً سوفوبووير) و مهارکننده پلی‌مراز غیر نوکلئوزیدی NS5B (برای مثال دلوبووير) در حال بررسی‌های کلینیکی است. هدف آن شناخت رژیم‌های قدرتمند و قابل تحمل بوده که بتوان آنها به تنهایی و بدون تجویز اینترفرون یا ریباویرین تجویز شود. به علاوه بتوان آن‌ها را مستقل از ژنوتیپ HCV (نظیر سوفوسبویر) مصرف کرد سایر رده‌های داروهایی نظیر مهارکننده NS5A (مثلاً داکلاتاساویر)، مهارکننده‌های NS4B و P7، مهارکننده‌های سیکلوفیلین و مهارکننده‌های آنتی‌سنس miR122 (نظیر میراویرسان).

■ داروهای ضد آنفلوانزا

گونه‌های مختلف ویروس آنفلوانزا با پروتئین‌های مرکزی آنها (یعنی A، B و یا C)، منشأ جداسازی (مرغ یا خوک) و نیز محل جغرافیایی طبقه‌بندی می‌شوند. آنفلوانزای نوع A، تنها گونه‌ای است که منجر به همه‌گیری می‌شود. در زیر گونهٔ 16H (هماگلوتین: H) و 9N (نور آمینیداز N) طبقه می‌شوند که براساس پروتئین‌های سطحی شناخته می‌شوند. گرچه آنفلوانزای نوع B تنها روی انسان‌ها اثر می‌گذارد، اما نوع A می‌تواند انواع مختلف میزبان‌های حیوانی را تحت تأثیر قرار دهد. زیر گونه‌های رایج آنفلوانزای A که در میان مردم سراسر جهان شیوع دارند عبارتند از: H1N1، H1N2 و H3N2. پانزده زیر گونه که به عنوان انواع مؤثر بر پرنده‌ها شناخته می‌شوند، مخازن گسترده‌ای را فراهم می‌کنند. گرچه آنفلوانزای نوع مرغی که به‌طور ویژه‌ای مختص به گونه است، ممکن است در بعضی موارد نادر با عبور از سدهای ویژه، انسان و گربه را نیز تحت تأثیر قرار دهد. ویروس‌های نوع H5 و H7 (برای مثال: H5N1، H7N7 و H7N3) ممکن است به سرعت از طریق دسته‌جات پرندگان از نوع کم بیماری‌زا با بیماری‌زایی زیاد تغییر کنند که هم‌اکنون با افزایش تعداد میزبان‌های آنها موجب هر دو آنفلوانزای مرغی و انسانی می‌شوند. از موارد ویژه، H5N1 است که نخست موجب عفونت انسانی (شامل بیماری شدید و مرگ) در سال ۱۹۹۷ شد و اکنون به صورت بیماری بومی جنوب شرقی آسیا از سال ۲۰۰۳ در پرندگان، مطرح است. گسترش ویروس H5N1 از شخصی به شخص دیگر نادر، محدود شده و ناپایدار است. به هرحال ورود ویروس آنفلوانزا H1H1 در سال ۲۰۰۹ (که پیش از این آنفلوانزا خوکی نامیده می‌شد) در سال ۲۰۱۰-۲۰۰۹ سبب اولین پاندمی آنفلوانزا (شیوع جهانی بیماری ناشی از یک ویروس جدید آنفلوانزا) طی ۴۰ سال اخیر شد.

اسلتامیویر[1] و زانامیویر[2]

اسلتامیویر و زانامیویر، مهارکننده‌های نورامینیداز و آنالوگ‌های اسید سیالیک هستند که با مداخله در آزادسازی ویروس‌های تازه ساخته شده از سلول‌های عفونی و انتقال به سلول‌های میزبان جدید، موجب توقف در انتشار عفونت در دستگاه تنفسی می‌شوند. این عوامل وقتی با غلظت‌های پایین نانومولار به کار می‌روند به صورت رقابتی و قابل برگشت برای مهار فعالیت نوروآمینیداز، با جایگاه آنزیم رقابت کرده و گیرنده‌های تشخیص داده شده، با هماگلوتینین ویروسی در سلول‌ها، ویریون‌های تازه آزادشده و موسین‌های دستگاه تنفسی را تخریب می‌کنند. مهار نوروآمینیداز ویروسی سبب تجمع ویریون آنفلوانزا در غشای سلول‌های آلوده‌شده می‌شود. برخلاف آمانتادین و ریمانتادین، زانامیوویر و اسلتامیویر علیه هر دو آنفلوانزای نوع A و B عمل

1- Oseltamivir

2- Zanamivir

می‌کنند. اقدام اولیه سخت است، زیرا حداکثر تکثیر ویروس آنفلوانزا در ۷۲-۲۴ پس از آغاز بیماری است. اگر طی ۳۶ تا ۴۸ ساعت بعد از آغاز علائم دورهٔ پنج روزه درمان آغاز شود، طول دورهٔ بیماری با توجه به داروی آن به ۲-۱ روز کاهش پیدا کرده، شدت بیماری کم می‌شود، و شیوع عوارض ثانویه در کودکان و بزرگسالان کاهش می‌یابد. پروفیلاکسی یک بار در روز به میزان ۹۰-۷۰٪ در پیشگیری از بیماری بعد از مواجهه مؤثر است.

اسلتامیوویر پیش داروی خوراکی تجویز شده‌ای است که با استرازهای کبدی عمل می‌کند و به‌طور گسترده‌ای در بدن توزیع می‌شود. مقدار تجویز شدهٔ دارو، 75mg دو بار در روز برای درمان و 75mg یک بار در روز برای پیشگیری است. این میزان برای بیماران دچار نارسایی کلیوی باید اصلاح شود. فراهمی‌زیستی خوراکی تقریباً ۸۰٪، اتصال به پروتئین‌های پلاسما کم و غلظت در گوش میانی و مایع سینوسی مشابه پلاسما می‌باشد. نیمه عمر اسلتامیوویر ۱۰-۶ ساعت و دفع با فیلتراسیون گلومرولی و ترشح لوله‌ای در ادرار است. پروبنسید کلیرانس کلیوی اسلتامیوویر را تا ۵۰٪ کاهش می‌دهد. غلظت‌های سرمی کربوکسیلات اسلتامیوویر، متابولیت فعال اسلتامیوویر، با کاهش عملکرد کلیوی، افزایش می‌یابد؛ در نتیجه میزان مصرف در چنین بیمارانی باید تعدیل گردد. عوارض جانبی احتمالی شامل: تهوع و استفراغ درد ناحیهٔ شکم است. مصرف اسلتامیویر همراه با غذا، جذب آن را مختل نخواهد کرد و حتی ممکن است باعث کاهش تهوع و استفراغ شود. سردرد خستگی و اسهال نیز گزارش شده است که به نظر می‌رسد در مصارف پیشگیرانه این عوارض رایج‌تر باشند. بروز راش نادر است. وقایع اعصاب ـ روان‌شناختی (دلیریوم و یا صدمه به خود) به‌ویژه در بزرگسالان و افرادی که در کشور ژاپن زندگی می‌کنند گزارش شده است.

زانامیویر مستقیماً از راه استنشاق به سیستم تنفسی می‌رسد. ده الی بیست درصد ترکیبات فعال به ریه‌ها می‌رسند و باقی‌مانده در اروفارنکس ته‌نشین می‌شوند. تخمین زده می‌شود که غلظت دارو در دستگاه تنفسی بیش از ۱۰۰۰ برابر ۵۰٪ غلظت لازم برای مهار نورامینیداز باشد. نیمه عمر ریوی ۲/۸ ساعت می‌باشد. پنج تا پنجاه درصد از دوز کلی (10mg دو بار در روز به مدت ۵ روز برای درمان و 10mg یک بار در روز برای پیشگیری) جذب می‌شود و با حداقل متابولیسم به ادرار دفع می‌شود. آثار جانبی احتمالی شامل سرفه، برونکواسپاسم (گاهی شدید)، نارسایی برگشت‌پذیر ریه و ناراحتی گذرای بینی و گلو است. تجویز زانامیویر در بیماران مبتلا به بیماری‌های راه‌های هوایی توصیه نمی‌شود. هر دو داروی اسلتامیویر و زانامیویر در قالب فرآورده‌های وریدی و بر مبنای دستورات مصرف شرکت تولیدکننده مصرف می‌شود.

اگرچه که مقاومت نسبت به اسلتامیویر و زانامیویر در طول درمان رخ می‌دهد ممکن است قابل انتقال باشد نزدیک به ۱۰۰٪ از سویه‌های H3N2H1N1 و ویروس آنفلوانزای B توسط مرکز کنترل بیماری‌ها در سال ۲۰۱۳-۲۰۱۲ ارزیابی شده است که نشان می‌دهد که حساسیت به آنها مجدداً بازگشته است مقاومت به اسلتامیویر به هرحال در سویه‌های جدید ویروس نظیر HTN9 دیده می‌شود.

آمانتادین و ریمانتادین

آمانتادین (۱- آمینوآدامانتان هیدروکلراید) و مشتق α- متیل آن، ریمانتادین، آمین‌های سه حلقه‌ای خانوادهٔ آدامانتان هستند که کانال یون پروتونی M2 ذرهٔ ویروسی را مسدود می‌کنند و با جلوگیری از بدون پوشش‌شدن RNAی ویروسی از راه عفونی کردن میزبان مانع رونویسی آن می‌شوند. آنها تنها علیه آنفولانزای A عمل می‌کنند. ریمانتادین، در شرایط آزمایشگاهی ۴ الی ۱۰ برابر قوی‌تر از آمانتادین عمل می‌کند. آمانتادین به خوبی جذب شده و ۶۷٪ آن به پروتئین متصل می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی آن ۱۲ تا ۱۸ ساعت بوده و با کلیرانس کراتینین تغییر می‌کند. ریمانتیدین ۴۰٪ به پروتئین متصل شده و نیمه عمر آن ۲۴ تا ۳۶ ساعت است. سطوح ترشحات بینی و بزاقی تقریباً معادل سرم و سطح مایع مغزی نخاعی ۵۲ تا ۹۶٪ سطح سرمی است؛ غلظت‌های ریمانتادین در موکوس بینی به طور متوسط ۵۰٪ بیشتر از میزان پلاسماست. آمانتادین بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود، در حالی که ریمانتادین متحمل متابولیسم گسترده‌ای با هیدروکسیلاسیون، هیدرولیز، کونژوگاسیون و گلوکورونیداسیون، قبل از دفع از ادرار می‌شود. دوز هر دو ماده در سالمندان و بیماران کلیوی و ریمانتادین در افراد دچار نارسایی کلیوی پیشرفته، باید کاهش یابد.

در نبود مقاومت، هم آمانتادین و هم ریمانتادین، 100mg، دوبار در روز یا 200mg یک‌بار در روز قبل از مواجهه و در آغاز ۹۰-۷۰٪ از بروز بیماری کلینیکی جلوگیری می‌کنند. وقتی مصرف ۱ تا ۲ روز پس از آغاز بیماری شروع شود، علایم سیستمیک و تب، ۱ الی ۲ روز کاهش پیدا می‌کند. افزایش مشخص در شیوع مقاومت به هر دو عامل در ایزوله‌های بالینی ظرف دهه گذشته، در آنفلوانزا A H1N1 مانند H3N2، مفیدبودن این عوامل را برای درمان یا پیشگیری از آنفلوانزا، محدود کرده است.

شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از: عوارض معدی و روده‌ای (حالت تهوع و استفراغ و بی‌اشتهایی) و عوارض سیستم عصبی مرکزی (مشکل عصبی در تمرکز، بی‌خوابی و سردرد خفیف) که وابسته به دوز هستند. اثرات جانبی آنها وابسته به دوز بوده و ممکن است پس از هفته اول درمان (با وجود ادامه مصرف دارو) ناپدید شود. مهم‌ترین و شدیدترین اثرات جانبی (برای مثال تغییرات رفتاری، دلیریوم، توهم، تحریک‌پذیری و تشنج) ممکن است ناشی از تغییر انتقال عصبی دوپامین باشد. (فصل ۲۸ را ببینید). این امر با مصرف ریمانتادین نسبت به آمانتادین غیرمتحمل‌تر است که با افزایش غلظت پلاسمایی و با احتمال بیشتر در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه‌ها اختلالات تشنجی و در سنین بالا افزایش می‌یابد و ممکن است با مصرف همزمان با آنتی‌هیستامین‌ها، آنتی کولینرژیک‌ها، هیدروکلروتیازید و تری‌متوپریم و سولفامتوکسازول افزایش یابد. تظاهرات بالینی فعالیت آنتی‌کولینرژیک در اضافه مصرف حاد آمانتادین دیده می‌شود. هر دو دارو در جوندگان اثر تراتوژنیک وامبریوتوکسیک دارند و آثار سوء بر جنین پس از مواجهه در دوران بارداری، گزارش شده است.

عوامل در دست تحقیق

مهارکننده‌های نورآمینیداز، **پرامیویر**[1] که یک آنالوگ سیکلوپنتات است علیه ویروس‌های آنفلوانزای A و B عمل می‌کند. پرامیویر مجوز مصرف خود را برای مصرف به صورت وریدی در نوامبر سال ۲۰۰۹ و به دنبال پاندمی H1N1 دریافت کرد. اما در حال حاضر در ایالات متحده آمریکا به تأیید نرسیده است. عوارض جانبی گزارش شده شامل اسهال، تهوع، استفراغ، و نوتروپنی است. مهارکننده‌های نورآمینیداز طولانی‌اثر شامل لانینامیویر اکتانونات می‌تواند علیه ویروس‌های مقاوم به اسلتامیویر عمل کند. DAS181 یک ضد ویروس میزبان - مستقیم است که با جابه‌جایی گیرنده ویروسی، اسید سالیسیلیک، از ساختار گلیکان عمل می‌کند.

■ سایر داروهای ضد ویروسی

اینترفرون‌ها

مصارف بالینی گسترده‌ای دارند، علاوه بر استفاده در عفونت‌های ناشی از HCV و HBV (قسمت داروهای ضد هپاتیت را ببینید) تزریق اینترفرون‌های آلفا -2b[2] یا آلفا -n3 داخل ضایعه‌ای[3] می‌تواند برای درمان کوندیلوماآکومیناتا (فصل ۶۱ را ملاحظه کنید) استفاده شود.

ریباویرین

به صورت خوراکی در ترکیب با اینترفرون آلفا برای درمان عفونت هپاتیت C تجویز می‌شود. (داروهای ضد هپاتیت را ببینید) علاوه بر آن به صورت آئروسول با نبولایزر (۲۰mg/mL، ۱۸-۱۲ ساعت در روز) برای بچه‌ها و نوزادان دچار پنومونی یا برونشیولیت شدید با ویروس سنسیشیال تنفسی (RSV) برای کاهش شدت و طول دورهٔ بیماری به کار می‌رود. همچنین ریباویرین[4] آئروسولی نیز برای درمان عفونت‌های آنفولانزای A و B به کار برده می‌شود، امّا خیلی مرسوم نیست. جذب سیستماتیک پایین است (کمتر از ۱ درصد). این نوع ریباویرین همواره تحمل خوبی دارد، امّا ممکن است سبب تحریک برونش و ملتحمهٔ چشم شود. داروهای آئروسل ممکن است در لنزهای تماسی رسوب کنند. ریباویرین تراتوژن و امبریوتوکسیک است. کارکنان مراکز بهداشتی باید در برابر تماس و استنشاق زیاد این دارو محافظت شوند.

ریباویرین وریدی، در صورت استفاده زودهنگام سبب کاهش میزان مرگ در بیماران دچار تب لاسا و سایر تب‌های خونریزی‌دهنده ویروسی می‌شود. غلظت‌های بالای آن در محیط آزمایشگاه سبب مهار ویروس نیل غربی[5] می‌شود، امّا اطلاعات بالینی در این مورد وجود ندارد. در موارد پنومونی‌های سرخکی و انسفالیت‌های خاص سودمندی بالینی دارو گزارش شده و انفوزیون ممتد ریباویرین سبب کاهش انتشار و پخش ویروس در چندین بیمار مبتلا به آنفلوانزای شدید سیستم تنفسی تحتانی یا عفونت‌های پاراآنفولانزای شده است. در حالت تعادل، سطوح دارو در مایع مغزی نخاعی در حدود ۷۰٪ مقدار پلاسمایی آن است.

پالمی‌ویزوماب

آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی علیه یک اپی‌توپ در محل آنتی‌ژن A روی پروتئین سطحی F ویروس سنسیشیال تنفسی (RSV) است. این دارو برای جلوگیری از عفونت RSV در نوزادان و بچه‌های پرخطر از قبیل نوزادان نارس و مبتلا به دیس‌پلازی

1- Pramiovir
2- Condylomata acuminata
3- Intralesional
4- Ribavirin
5- West Nile

برونشوپولموناری یا بیماری قلبی مادرزادی تولید شده است. کارآزمایی بالینی انجام شده با استفاده از کنترل با دارونما که با تزریق ماهیانه یک بار (۱۵mg/kg) به مدت ۵ ماه در آغاز فصل شیوع RSV صورت گرفته ثابت کرد که این دارو سبب کاهش ۵۵ درصدی نیاز به بستری‌شدن در بیماران تحت درمان و همین طور کاهش نیاز به استفاده از اکسیژن مکمل، شدت بیماری و نیاز به درمان شدید بیماران می‌شود. اگرچه گونه‌های مقاوم در محیط آزمایشگاه جداسازی شده‌اند، ولی در نمونه‌های بالینی، هیچ نمونه ایزوله‌ای، جداسازی نشده است. اثرات جانبی بالقوهٔ دارو شامل، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، تب، رینیت، راش، اسهال استفراغ، سرفه، اوتیت میانی و افزایش میزان آمینوترانسفرازهای سرم است.

تعدادی از سایر داروها برای درمان پروفیلاکسی در افراد مبتلا به عفونت‌های RSV در حال بررسی هستند که شامل مداخله‌گرها با RNA (RNAi) نظیر ALN-RSV01، آنتی‌بادی مونوکلونال موتاویزوماب و بنزودیازپین‌های نظیر RSV604 هستند.

ایمی‌کیمود[1]

یک عامل تعدیل‌کنندهٔ سیستم ایمنی است. در درمان موضعی زگیل‌های خارجی تناسلی و ناحیهٔ پرینه (مثلاً کوندیلوما آکومیناتوم، فصل ۶۱) مؤثر است. کرم ۵٪ آن باید هفته‌ای ۳ بار استفاده شود و ۱۰-۶ ساعت پس از هر بار استفاده، از شستشوی ناحیه مربوط خودداری شود. بازگشت بیماری پس از درمان ریشه‌کن‌کننده، کمتر شایع است. این دارو همچنین علیه مولوسکوما هم مؤثر است. اما هنوز در ایالات متحده آمریکا مجوز مصرف دریافت نکرده است. واکنش‌های موضعی پوست شایع‌ترین عارضه است که چند هفته پس از درمان این مشکل رو به بهبودی خواهد بود، امّا تغییرات رنگدانه‌ای پوست ممکن است باقی بماند. اثرات جانبی سیستمیک از جمله خستگی و سندرم شبه آنفلوانزا نیز گاهی گزارش شده‌اند.

پاسخ مطالعه مورد

درمان ترکیبی ضد ویروسی در مقابل HIV و هپاتیت B در این بیمار که دچار بار زیاد ویروسی و تعداد اندک CD4 می‌باشد، توصیه می‌شود. به هر حال مصرف متادون و احتمالاً افزایش الکل بایستی با احتیاط صورت پذیرد. تنوفویر و امتری‌سیتابین (دو مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی / نوکلئوتیدی) احتمالاً بهترین گزینه در رژیم درمانی آغازی می‌باشند. هر دو این داروها در مقابل HIV-1 و HBV فعال هستند. و با متادون تداخل نداشته و به‌صورت مصرف یک بار در روز و ترکیب با دوزهای ثابت موجود هستند. افاویرنز یک مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی است که بایستی به این رژیم درمانی به صورت مصرف یک بار در روز اضافه شود. پیش از آغاز این رژیم درمانی عملکردی کلیوی بایستی مورد ارزیابی قرار گیرد. سطوح HBV, DNA بایستی ارزیابی شود. از اقدام برای آبستنی خودداری نموده و بیماران از جهت اینکه مصرف افاویرنز در طی حاملگی مصرف نشود، مشاوره شوند. از مصرف الکل اجتناب شود. پتانسیل کاهش سطح متادون در درمان با افاویرنز پایش نزدیک و افزایش دوز متادون را ضروری می‌کند. در نهایت بیماران بایستی از جهت اینکه قطع مصرف این داروها ممکن است بازگشت هپاتیک را تقویت کند، مورد بررسی قرار گیرند.

1- Imiquimod

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
Abacavir	Generic, Ziagen
Abacavir/lamivudine	Epzicom
Abacavir/lamivudine/zidovudine	Trizivir
Acyclovir	Generic, Zovirax
Adefovir	Generic, Hepsera
Amantadine	Generic, Symmetrel
Atazanavir	Reyataz
Boceprevir	Victrelis
Cidofovir	Generic, Vistide
Darunavir	Prezista (must be taken with ritonavir)
Delavirdine	Rescriptor
Didanosine(dideoxyinosine, ddI)	Generic, Videx, Videx-EC
Docosanol	Abreva (over-the-counter)
Efavirenz	Sustiva
Emtricitabine	Emtriva
Emtricitabine/tenofovir	Truvada
Emtricitabine/tenofovir/efavirenz	Atripla
Enfuvirtide	Fuzeon
Entecavir	Baraclude
Etravirine	Intelence
Famciclovir	Generic, Famvir
Fosamprenavir	Lexiva
Foscarnet	Generic, Foscavir
Ganciclovir	Generic, Cytovene
Rilpivirine	Edurant
Rilpivirine/emtricitabine/tenofovir	Complera
Rimantadine	Generic, Flumadine
Ritonavir	Norvir
Saquinavir	Invirase
Sofosbuvir	Sovaldi
Stavudine	Generic, Zerit, Zerit XR
Telaprevir	Incivik
Telbivudine	Tyzeka

Generic name	available as
Imiquimod	Generic, Aldara, others
Indinavir	Crixivan
Interferon alfa-2a	Roferon-A
Interferon alfa-2b	Intron A
Interferon alfa-2b/ribavirin	Rebetron
Interferon alfa-n3	Alferon N
Interferon alfacon-1	Infergen
Lamivudine	Generic, Epivir, Epivir-HBV
Lamivudine/zidovudine	Combivir
Lamivudine/abacavir/zidovudine	Trizivir
Lopinavir/ritonavir	Kaletra
Maraviroc	Selzentry
Nelfinavir	Viracept
Nevirapine	Generic, Viramune
Oseltamivir	Tamiflu
Palivizumab	Synagis
Peginterferon alfa-2a (pegylated interferon alfa-2a)	Pegasys
Peginterferon alfa-2b (pegylated interferon alfa-2b)	PEG-Intron
Penciclovir	Denavir
Raltegravir	Isentress
Ribavirin	Generic, Rebetol
Ribavirin/interferon alfa-2b	Rebetron
Ribavirin Aerosol	Virazole
Tenofovir	Viread
Tipranavir	Aptivus
Trifluridine	Generic, Viroptic
Valacyclovir	Generic, Valtrex
Valganciclovir	Valcyte
Zalcitabine (dideoxycytidine, ddC)	Hivid (withdrawn)
Zanamivir	Relenza
Zidovudine (azidothymidine, AZT)	Generic, Retrovir
Zidovudine/lamivudine	Combivir
Zidovudine/lamivudine/abacavir	Trizivir

فصل

۵۰ عوامل ضد میکروبی متفرقه، گندزداها، ضدعفونی کننده‌ها و استریل کننده‌ها

مطالعه مورد

مردی ۶۶ ساله برای درمان پنومونی اکتسابی از جامعه، در واحد مراقبت‌های ویژه بیمارستانی پذیرش شده است. بیمار به محض پذیرش، سفتریاکسون و آزیترومایسین دریافت کرد، به سرعت بهبود یافت و به اتاق نیمه خصوصی در بخش منتقل شد. در روز هفتم بستری دچار اسهال شدید با هشت بار اجابت مزاج در روز شد، ولی با این وجود از لحاظ بالینی وضعیت باثباتی داشت. شک به کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل وجود داشت و آزمایش توکسین برای تأیید تشخیص فرستاده شد. درمان قابل قبول برای اسهال بیمار چیست؟ بیمار روز بعد به اتاق خصوصی منتقل شد. مأمور نظافت سؤال می‌کند که آیا اتاق قبلی باید با الکل یا مایع سفیدکننده تمیز شود. کدام را باید انتخاب کرد؟ چرا؟

■ مترونیدازول، موپیروسین، پلی‌میکسین‌ها و ضدعفونی‌کننده‌های ادراری

مترونیدازول[1]

مترونیدازول، داروی ضدپروتوزوائی (فصل ۵۲) است که همچنین خاصیت ضدباکتریایی علیه بی‌هوازی‌ها از جمله باکتروئیدها و گونه‌های کلوستریدیوم را نیز دارا است. مترنیدازول به‌طور انتخابی به‌وسیله باکتری‌های بی‌هوازی و پروتوزآهای حساس جذب می‌شود. به محض جذب توسط بی‌هوازی‌ها این دارو به صورت غیرآنزیمی در واکنش با فرودوکسین احیا شده، احیا می‌شود. این روند احیا سبب تولید محصولاتی می‌شود که برای سلول بی‌هوازی سمی است و امکان تجمع این محصولات در باکترهای بی‌هوازی را فراهم می‌کند. متابولیت‌های مترونیدازول وارد DNA باکتری‌های بی‌هوازی شده و سبب ناپایدار شدن مولکول‌های این ارگانیسم‌ها می‌شود، این اثر تنها زمانی رخ می‌دهد که مترونیدازول به‌طور نسبی دچار احیا شده باشد و این روند احیا (کاهش) تنها در سلول‌های بی‌هوازی رخ می‌دهد. این دارو اثرات اندکی در سلول‌های انسانی یا باکتری‌های هوازی ایجاد می‌کند.

مترونیدازول پس از بلع به گستردگی در بافت‌ها منتشر می‌شود و پس از یک دوز ۲۵۰ میلی‌گرمی خوراکی مقادیر حداکثر سرمی آن به ۴-۶mcg/mL می‌رسد. این دارو همچنین به صورت وریدی یا شیاف مقعدی نیز قابل تجویز است. به خوبی به مایع مغزی نخاعی و مغز نفوذ کرده و غلظتی، معادل سطح سرمی خون ایجاد می‌کند. در داخل کبد متابولیزه می‌شود و در صورت نارسایی کبد ممکن است تجمع پیدا کند.

مترونیدازول در ترکیب با سایر داروهای مؤثر بر ارگانیسم‌های بی‌هوازی در درمان عفونت‌های داخل شکمی بی‌هوازی یا مخلوط، واژینیت (عفونت تریکومونایی، واژینوباکتریایی)، کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل و آبسه‌های مغزی به کار می‌رود. دوزاژهای معمول آن ۵۰۰mg سه بار روزانه به صورت خوراکی یا تزریقی ۳۰mg/kg/d می‌باشد. واژینیت ممکن است به یک تک دوز ۲ گرمی پاسخ دهد. ژل واژینال آن نیز جهت مصرف موضعی موجود است.

1- Metronidazole

اثرات جانبی آن شامل تهوع، اسهال، التهاب دهان[1] و نوروپاتی محیطی در صورت مصرف طولانی مدت می‌باشد. این دارو اثراتی مشابه دی‌سولفیرام داشته و بیماران باید از مصرف همزمان الکل خودداری کنند. اگرچه در برخی حیوانات تراتوژن است، اما هنوز خاصیت آن برای انسان‌ها به اثبات نرسیده است. سایر ویژگی‌های آن در فصل ۵۲ بررسی می‌شوند.

مصرف یک بار در روز دارویی مشابه از لحاظ ساختاری‌با ساختار مشابه به نام تینیدازول[2] جهت درمان عفونت تریکومونایی ـ ژیاردیازیس و آمیبیازیس کاربرد دارد. این دارو همچنین علیه باکتری‌های بی‌هوازی فعال است، اما برای درمان چنین عفونت‌هایی مورد تأیید نیست.

موپیروسین[3]

موپیروسین (سودومونیک اسید[4]) فرآورده طبیعی تولید شده از باکتری پسودوموناس فلورسنس[5] است. پس از جذب به سرعت غیر فعال می‌شود و در داخل سرم قابل اندازه‌گیری نیست. به صورت پماد برای مصرف موضعی استفاده می‌شود.

این دارو علیه کوکسی‌های گرم مثبت شامل گونه‌های استافیلوکوکوس اورئوس حساس و مقاوم به متی‌سیلین فعال است. این دارو باعث مهار ایزولوسیل tRNA سنتتاز استافیلوکوکی می‌شود. مقاومت سطح پایین که به صورت غلظت حداقل مهاری (MIC) حداکثر تا ۱۰۰mcg/mL، تعریف شده است در اثر جهش نقطه‌ای در ژن آنزیم هدف ایجاد می‌شود که پس از مصرف طولانی مدت دارو مشاهده می‌شود. به هر حال غلظت‌های موضعی که با مصرف جلدی این دارو حاصل می‌شوند، خیلی بیشتر از این میزان MIC بوده و این سطح از مقاومت از لحاظ بالینی مشکلی ایجاد نمی‌کند. مقاومت سطح بالا با MICهای بالاتر از ۱۰۰۰mcg/mL در اثر وجود ژن ثانویه ایزولوسیل tRNA سنتتاز دیگر که به‌وسیله پلاسمید کد می‌شود پدید می‌آید و سبب توقف کامل فعالیت دارو می‌شود. سویه‌هایی که مقاومت سطح بالا داشته باشند، سبب شیوع عفونت‌های بیمارستانی، عفونت‌های استافیلوکوکی و کلونیزاسیون آن می‌شوند. گرچه استفادهٔ بیش از حد موپیروسین سبب ایجاد مقاومت بیشتری می‌شود، با این وجود هنوز بیش از ۹۵ درصد از ایزوله‌های استافیلوکوکی به دارو حساس هستند.

موپیروسین در درمان موضعی عفونت‌های پوستی کوچک از قبیل زردزخم[6] (فصل ۶۱) استفاده می‌شود. استفادهٔ موضعی در روی سطح وسیعی از پوست، مثلاً در موارد زخم‌های بستر یا روی زخم‌های جراحی باز، یکی از علل ایجاد سویه‌های مقاوم است و توصیه نمی‌شود. این دارو به صورت مؤثر، سبب پاک‌شدن استافیلوکوکوس اورئوس داخل بینی در بیماران یا حاملان سالم شاغل در بیمارستان می‌شود، اما اثرات این دارو در توانایی جلوگیری از عفونت استافیلوکوکی متعاقب آن متغیر است.

پلی‌میکسین‌ها[7]

گروهی از ترکیبات پایهٔ پپتیدی هستند که علیه باکتری‌های گرم منفی فعالند و شامل پلی‌میکسین B و پلی‌میکسین E (کلیستین[8]) است. پلی‌میکسین‌ها[9] مشابه دترژانت‌های کاتیونی عمل می‌کنند و با اتصال به دیوارهٔ سلولی باکتری‌ها سبب تخریب آن‌ها می‌شوند. آنها همچنین به اندوتوکسین‌ها متصل شده و آنها را غیرفعال می‌کنند. گونه‌های پروتئوس و نایسریا مقاوم هستند.

ارگانیسم‌های گرم مثبت، پروتئوس و نایسریا به این دارو حساسند. پلی‌میکسین‌ها به علت ایجاد عوارض قابل توجه در صورت تجویز سیستمیک، بیشتر به صورت موضعی استفاده می‌شوند. پمادهای محتوی پلی‌میکسین B (۰/۵mg/dL) در ترکیب با باسیتراسین یا نئومایسین (یا هر دو)، به‌طور معمول جهت عفونت‌های سطحی پوست استفاده می‌شوند. پیدایش سویه‌های آسینتوباکتر بومانی و پسودوموناس آئروژینوزا و انتروباکتریاسه که به تمام داروهای دیگر مقاوم هستند، منجر به توجه دوباره به پلی‌میکسین‌ها شده و کلیستین به عنوان داروی مادر برای درمان نجات‌بخش[10] عفونت‌های ناشی از این میکروارگانیسم‌ها استفاده می‌شود.

فیداکسومیسین[11]

فیداکسومیسین آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی با طیف اثر محدود بوده که برضد هوازی‌ها و بی‌هوازی‌های گرم مثبت عملکرد آن در باکتری‌های گرم منفی بی‌اثر است. فیداکسومیسین سنتز پروتئین باکتری را با اتصال به زیر واحد سیگما در RNA پلی‌مراز مهار می‌کند. در صورت مصرف خوراکی جذب سیستمیک قابل چشم‌پوشی است، اما غلظت آن بسیار زیاد است. فیداکسومیسین توسط FDA و در درمان کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل در

1- Stomatitis
2- Tinidazole
3- Mupirocin
4- Pseudomonic acid
5- Pseudomonas fluorescens
6- Impetigo
7- Polymyxins
8- Colistin
9- Polymyxins
10- Salvage
11- Fidaxomicin

بزرگسالان مصرف می‌شود. اطلاعات اولیه بیانگر اینست که این دارو به اندازه ونکومایسین مؤثر بوده و میزان عود بیماری را کاهش می‌دهد. فیداکسومیسین به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم به‌صورت خوراکی و دو بار در ۱۰ روز مصرف می‌شود.

ضدعفونی‌کننده‌های ادراری

داروهایی خوراکی با اثرات ضدباکتریایی ادراری هستند، امّا اثرات ضدباکتری سیستمیک آن‌ها بسیار ناچیز است یا اصلاً وجود ندارد. کاربرد این داروها محدود به عفونت‌های تحتانی دستگاه ادراری است.

نیتروفورانتوئین[1]

در دوزهای درمانی این دارو برای بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت و منفی خاصیت باکتریسیدی و باکتریواستاتیکی دارد، امّا پسودوموناس آئروژینوزا و بسیاری از سویه‌های پروتئوس به‌طور ذاتی به آن مقاومند. نیتروفورانتوئین مکانیسم پیچیده‌ای داشته که هنوز به‌طور کامل شناخته شده نیست. اثرات ضدباکتریایی آن به نظر می‌رسد ناشی از تولید میانجی‌های فعال نیتروفورانتوئین توسط ردوکتاز باکتریایی است. این میانجی‌ها به‌طور غیراختصاصی با بسیاری از پروتئین‌های ریبوزومی واکنش داده و سنتز پروتئین RNA، DNA و فرآیند متابولیکی را مهار می‌کند. هنوز مشخص نیست که کدام‌یک از اثرات چندگانه نیتروفورانتوئین مسئول فعالیت ضدباکتریایی آن است.

هیچ مقاومت متقاطعی بین نیتروفورانتوئین و سایر داروهای ضدمیکروبی وجود ندارد و مقاومت نسبت به آن به آهستگی ایجاد می‌شود. از زمانی که شیوع اشریشیاکلی مقاوم به تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول و فلوروکینولون‌ها تا حد زیادی شده، نیتروفورانتوئین به داروی جایگزین خوراکی مهمی برای درمان عفونت‌های غیر پیچیده دستگاه ادراری بدل شده است.

این دارو پس از بلع به خوبی جذب می‌شود، به سرعت متابولیزه و دفع می‌شود و هیچ اثر ضدباکتریایی سیستمیک از خود نشان نمی‌دهد. این دارو با فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی به ادرار وارد می‌شود. با دوزهای روزانه معمول غلظت‌های حدود ۲۰۰mcg/mL در ادرار ایجاد می‌کند. در نارسایی کلیه سطوح ادراری آن برای ایجاد اثر ضدباکتریایی ناکافی بوده و از طرفی سطوح بالای آن در خون در این حالت می‌توانند عوارض ایجاد کنند و از این‌رو برای بیمارانی که از نارسایی کلیوی شدید رنج می‌برند، توصیه نمی‌شود. (کلیرانس و کراتینین کمتر از ۶۰mL/min).

مقدار مصرف برای عفونت مجاری ادراری در بزرگسالان ۱۰۰mg خوراکی چهار بار در روز است. یک فرمولاسیون طولانی‌اثر **(ماکروبید)** می‌تواند دوبار در روز مصرف شود. هر کدام از کپسول‌های طولانی‌اثر حاوی دو شکل از نیتروفورانتوئین هستند. که بیست و پنج درصد آن نیترونوراشوئین ماکروکریستالین است که نسبت به نیتروفورانتوئین مونوهیدرات جذب و حلالیت کمی دارد ۷۵٪ باقی مانده نیتروفورانتوئین مونوهیدرات است که حاوی مخلوط پودری است که پس از مواجهه با مایع معده و روده‌ای شکل ژلاتینی به خود گرفته و در طی زمان نیتروفورانتوئین را آزاد می‌کند.

این دارو را نبایستی جهت درمان عفونت‌های ادراری استفاده کرد. بهتر است که pH ادرار برای افزایش قابل توجه در عملکرد دارو زیر ۵/۵ نگهداشته شود. تک‌دوز روزانه از این دارو (۱۰۰mg) در برخی زنان سبب بهبود عفونت‌های ادراری عودکننده می‌شود.

بی‌اشتهایی عصبی، تهوع و استفراغ، اصلی‌ترین اثرات جانبی آن هستند. در بیماران دچار کمبود گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز، آنمی همولیتیک و نوروپاتی بروز می‌کند. این دارو اثر آنتاگونیستی روی نالیدیکسیک اسید دارد. راش، ارتشاح ریوی و فیبروز و سایر واکنش‌های ازدیاد حساسیت با مصرف این دارو گزارش شده‌اند.

متنامین ماندلات[2] و متنامین هیپورات[3]

متنامین ماندلات نمک ماندلیک اسید و متنامین است و ویژگی‌های هر دو این ضدعفونی‌کننده‌های ادراری را دارد. متنامین هیپورات، نمک هیپوریک اسید و متنامین است. در pH کمتر از ۵/۵ متنامین، فرمالدیید آزاد می‌کند که خاصیت ضد باکتریایی دارد (آلدیید را در ادامه ببینید). مندلیک اسید یا هیپوریک اسید به فرم خوراکی به صورت تغییر نیافته به ادرار ترشح می‌شوند که در این حالت برای تعدادی از باکتری‌های گرم منفی در pH زیر ۵/۵ خاصیت ضدباکتریایی دارند.

متنامین مندلات، به صورت ۱ گرم، ۴ مرتبه در روز یا متنامین هیپورات به صورت 1g روزی دو بار به فرم خوراکی (برای بچه‌ها به ترتیب ۵۰mg/kg/d یا ۳۰mg/kg/d) به عنوان داروی سرکوب‌کننده عفونت ادراری و برای ضدعفونی‌کردن آن ناحیه به کار می‌روند و برای درمان از اینها استفاده نمی‌شود. از

1- Nitrofurantion
2- Methenamine Mandelate
3- Methenamine Hippurate

داروهـای اسیدی‌کننده (مانند آسکوربیک اسید، 12g/d-4) می‌توان مانند اسیدی‌کردن و رساندن pH به زیر ۵/۵ استفاده کرد. اما سولفونامیدها نباید به‌طور همزمان با این دارو استفاده شوند، زیرا ممکن است که با فرمالدیید آزاد شونده از متنامین یک ترکیب نامحلول تشکیل دهند. در افرادی که متنامین مندلات استفاده می‌کنند ممکن است آزمایش متابولیت‌های کاتکول‌آمین‌ها به صورت کاذب مثبت شود.

گندزداها[1]، ضدعفونی‌کننده‌ها[2] و استریل‌کننده‌ها[3]

گندزداها، عوامل شیمیایی قدرتمندی هستند که سبب مهار یا مرگ میکروارگانیسم‌ها می‌شوند (جدول ۱-۵۰) ضدعفونی‌کننده‌ها، عوامل گندزدایی هستند که به علت داشتن اثرات سمی کم روی سلول‌های میزبان به صورت مستقیم روی پوست، غشاهای موکوسی یا زخم‌ها قابل استفاده هستند. استریل‌کننده‌ها، زمانی که در دماها و به مدت زمان‌های مناسب روی اشیاء استفاده شوند، سبب مرگ سلول‌های در حال رشد و اسپورها می‌شوند. برخی از اصطلاحات استفاده شده در این قسمت در جدول ۲-۵۰ توضیح داده شده است.

ضدعفونی‌کننده‌ها، از راه کاهش تعداد ارگانیسم‌های عفونت‌زا با کشتن، حذف یا رقیق‌کردن، از عفونت جلوگیری می‌کنند. ضدعفونی‌کردن توسط عوامل شیمیایی یا برخی عوامل فیزیکی مانند پرتوهای یونیزان، حرارت خشک یا مرطوب یا بخار بسیار داغ (اتوکلاو 120°C) برای کشتن میکروارگانیسم‌ها به کار می‌رود. اغلب ترکیبی از اینها مثلاً، آب و حرارت متوسط طولانی (پاستوریزاسیون)، اتیلن اکساید و حرارت مرطوب (نوعی استریل‌کننده)، یا افزودن ماده ضدعفونی‌کننده به یک دترژان، به کار می‌رود. جلوگیری از عفونت با شستشو که سبب رقیق‌شدن ارگانیسم‌های عفونت‌زا می‌شود، یا استفاده از محافظت‌کننده‌هایی از قبیل دستکش، کاندوم یا ماسک که از ورود پاتوژن‌ها به بدن میزبان جلوگیری می‌کنند نیز امکان‌پذیر است.

بهداشت دست‌ها، مهم‌ترین راه جلوگیری از انتقال عوامل عفونت‌زا از شخصی به شخص دیگر، یا از ناحیه‌ای با خط بالای وجود میکروب‌ها مانند دهان، بینی یا روده به نواحی مستعد ایجاد عفونت است. صابون و آب گرم به طور مؤثری سبب حذف میکروب‌ها می‌شوند. گندزداهای پوستی به همراه دترژان‌ها (شوینده‌ها) و آب اغلب برای ضدعفونی‌کردن دست جراحان و محل برش جراحی قبل از شروع عمل استفاده می‌شوند.

گرچه به نظر می‌رسد که ارزیابی تأثیر گندزداها، ضدعفونی‌کننده‌ها و استریل‌کننده‌ها کار ساده‌ای باشد، امّا باید گفت که برعکس بسیار پیچیده است. فاکتورهایی از قبیل مقاومت ذاتی میکروارگانیسم‌ها، تعداد میکروارگانیسم‌های موجود، جمعیت‌های مخلوط میکروارگانیسم‌ها، مقدار مواد آلی موجود (مانند خون، مدفوع، بافت)، غلظت و پایداری گندزدا یا استریل‌کننده، زمان و دمای مورد استفاده، pH، هیدراسیون و اتصال این مواد به سطوح همگی از موارد مهم اثرگذار در ارزیابی هستند. شیوه‌های خاص استانداردی از میزان فعالیت، برای هر نوع مصرفی تعریف شده است. عوارض این مواد برای انسان‌ها نیز باید بررسی شوند. آژانس حفاظت از محیط زیست[4] (EPA)، نظارت بر مصرف گندزداها و استریل‌کننده‌ها و FDA وظیفهٔ نظارت بر مصرف ضدعفونی‌کننده‌ها را برعهده دارند.

مصرف‌کنندگان ضدعفونی‌کننده‌ها، گندزداها و استریل‌کننده‌ها باید عوارض کوتاه و طولانی‌مدت این مواد را مد نظر داشته باشند، زیرا این مواد می‌توانند فعالیت زیست‌کشی[5] عمومی نیز داشته باشند و نیز در محیط زیست یا بدن بیمار یا فرد مسئول عمل ضدعفونی، تجمع پیدا کنند. ضدعفونی‌کننده‌ها و گندزداها ممکن است خود با میکروارگانیسم‌های مقاوم مانند پسودوموناس آئروژینوزا یا سراتیامارسیسنس ـ آلوده شده و عامل انتقال عفونت باشند. بیشتر ضدعفونی‌کننده‌های موضعی تا حدی با ترمیم زخم تداخل دارند. پاک کردن زخم با آب و صابون ممکن است اثرات مضر کمتری نسبت به ضدعفونی‌کننده‌ها داشته باشد.

برخی از گروه‌های شیمیایی ضدعفونی‌کننده‌ها، گندزداها و استریل‌کننده‌ها به طور خلاصه در پایین تعریف شده‌اند. برای اطلاع بیشتر مراجعه به منابع عمومی که در آنها روش‌های فیزیکی گندزدایی و استریلیزاسیون شرح داده شده، توصیه می‌شود.

الکل‌ها

اتانول و ایزوپروپیل الکل (ایزوپروپانول) دو الکلی هستند که بیشتر برای ضدعفونی‌کردن و گندزدایی استفاده می‌شوند. این دو ماده به سرعت عمل کرده و سبب مرگ باکتری‌های در حال رشد، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و بسیاری از قارچ‌ها و غیر فعال‌شدن ویروس‌های لیپوفیل (چربی دوست) می‌شوند. غلظت بهینه برای

1- Disinfectants
2- Antiseptics
3- Sterilants
4- The enviromental protection agency
5- Biocidal

جدول ۱-۵۰ فعالیت گندزداها

	باکتری‌ها				ویروس‌ها		سایرین		
	گرم مثبت	گرم منفی	اسید فست	اسپورها	لیپوفیل	هیدروفیل	قارچ‌ها	کیست‌های آمیبی	پریون‌ها
الکل‌ها (ایزوپروپانول، اتانول)	HS	HS	S	R	S	V	–	–	R
آلدهیدها (گلوترآلدهید، فرمالدهید)	HS	HS	MS	S (آهسته)	S	MS	S	–	R
کلرهگزیدین گلوکونات	HS	MS	R	R	V	R	–	–	R
هیپوکلریت سدیم، دی‌اکسید کلر	HS	HS	MS	S (pH = ۷/۶)	S	S (در غلظت‌های بالا	MS	S	MS (در غلظت‌های بالا)
هگزاکلروفن	S (آهسته)	R	R	R	R	R	R	R	R
پویدین - ید	HS	HS	S	S (در غلظت‌های بالا)	S	R	S	S	R
فنول‌ها، ترکیبات آمونیومی نوع چهارم	HS	HS	MS	R	S	R	S	–	R

HS= خیلی حساس، S= حساس، MS= حساسیت متوسط، R= مقاوم، V= متغیر، ــ : اطلاعات کافی در دسترس نیست.

جدول ۲-۵۰ برخی از اصطلاحات شایع در رابطه با نابودی فیزیکی و شیمیایی میکروارگانیسم‌ها

Antisepsis (ضدعفونی‌کننده)	به کاربردن ماده روی بافت زنده برای جلوگیری از بروز عفونت روی آن
Decontamination (ضد آلودگی)	تخریب یا کم‌کردن محسوس تعداد یا فعالیت میکروارگانیسم‌ها
Disinfection (گندزدایی)	درمان فیزیکی یا شیمیایی که بیشتر میکروب‌ها یا ویروس‌های در حال رشد را از بین می‌برد ولی روی اسپورها تأثیری ندارد، و داخل یا روی سطوح غیر زنده به کار می‌رود.
Sanitization (حساسیت‌زدایی)	کاهش محتوای میکروبی موجود روی سطوح غیر زنده تا سطحی قابل قبول از نظر مراجع عمومی بهداشت
Sterilizatuon (استریل کردن)	فرآیندی که به مَنظور کشتن یا حذف تمام انواع میکروارگانیسم‌ها و اسپورها انجام می‌شود و اغلب روی ویروس‌ها نیز مؤثر است و سبب کاهش قابل قبول شانس زنده ماندن آنها نیز می‌شود.
Pasteurization (پاستوریزه کردن)	فرآیندی که توسط آب داغ یا بخار ۱۰۰°C-۶۵ سبب مرگ میکروارگانیسم‌های غیراسپوردار می‌شود.

اعمال خاصیت باکتری‌کشی ۹۰-۶۰٪ حجمی در آب است. خاصیت ضدعفونی‌کنندگی این دو ناشی از دناتوراسیون پروتئین‌ها است. اینها خاصیت اسپورکشی ندارند، به داخل مواد آلی محتوی پروتئین نفوذ نمی‌کنند، علیه ویروس‌های هیدروفیل (آبدوست) فعال نیستند و به علت تبخیر سریع فاقد اثر ماندگار، اثر خشک‌کنندگی پوست با افزودن مواد نرم‌کننده به فرمولاسیون آنها تا حدی کمتر می‌شود. مشخص شده است که استفاده از پاک‌کننده‌های دست[1] با پایه الکل سبب کاهش انتقال پاتوژن‌های باکتریایی بیمارستانی می‌شود و از این‌رو استفاده از آن به عنوان روش مطمئن و ترجیحی ضدعفونی‌کردن دست‌ها به مراکز کنترل و جلوگیری از بیماری‌ها[2] (CDC) توصیه می‌شود. البته این پاک‌کننده‌ها روی اسپور کلستریدیوم دیفیسیل اثری ندارند و برای ضدعفونی‌کردن دست‌ها پس از تماس با بیمار آلوده با چنین ارگانیسمی، حتماً باید از یک پاک‌کنندهٔ اسیدی به همراه صابون و آب استفاده شود.

الکل‌ها موادی قابل اشتعال هستند و باید در محلی خنک و دارای تهویهٔ مناسب نگهداری شوند. قبل از کوتریزاسیون، الکتروسرجری یا جراحی با لیزر حتماً باید از سطح مورد نظر تبخیر شوند. در صورت استفادهٔ مستقیم روی چشم ممکن است، سبب آسیب به بافت قرنیه شوند و از این‌رو دستگاه‌هایی همانند تونومتر که در الکل ضدعفونی می‌شوند، باید حتماً پس از ضدعفونی و قبل از مصرف، در آب استریل غوطه‌ور شوند یا این که الکل آنها به‌طور کامل تبخیر شود.

کلرهگزیدین[3]

کلرهگزیدین، ترکیب بی‌گوانید کاتیونی[4] با حلالیت بسیار کم در آب است و در فرمولاسیون‌های آبی آن، کلر هگزیدین دی‌گلوکونات که محلول در آب است به‌کار می‌رود. این ماده علیه باکتری‌های در حال رشد و مایکوباکتری‌های در حال رشد فعال است. علیه ویروس‌ها و قارچ‌ها فعالیت متوسطی دارد. این ماده به شدت از غشاهای باکتریایی جذب و موجب نشت مولکول‌های کوچک و رسوب پروتئین‌های سیتوپلاسم می‌شود. در pH=۵/۵-۷ فعال است. اثر کلرهگزیدین گلوکونات از الکل‌ها آهسته‌تر است، اما به علت باقی‌ماندن طولانی‌تر در محیط، در صورت استفاده پشت سرهم اثرات باکتری‌کشی معادل الکل‌ها ایجاد می‌کند. بیشترین فعالیت را علیه کوکسی‌های گرم مثبت‌ها و کمترین فعالیت را علیه میله‌ای‌های گرم منفی دارد. جرم‌های اسپوری توسط کلروهگزیدین مهار می‌شوند. گلوکونات به مهار توسط خون و مواد آلی حساس است و عوامل آنیونی و غیریونی موجود در مرطوب‌کننده‌ها، صابون‌های خنثی و سورفکتانت‌ها (مواد فعال در سطح) سبب خنثی‌سازی اثرات آن می‌شوند. فرمولاسیون‌های کلر هگزیدین دی‌گلوکونات با غلظت ۴٪ خاصیت آنتی‌باکتریال نسبتاً قوی‌تری در مقایسه با فرمولاسیون‌های جدیدتر ۲٪ دارد. ترکیب کلرهگزیدین گلوکونات در الکل ۷۰٪ در برخی کشورها نظیر ایالات متحده آمریکا موجود بوده و در بسیاری از جراحی‌ها به عنوان داروی انتخابی در ضد عفونی کردن پوست به شمار می‌رود. مزایای این ترکیب نسبت به پوویدیوآیوداین اثرات سریع آن پس از مصرف دارو است.این دارو پس از مواجهه با مایعات بدن فعالیت خود را حفظ کرده و اثر آن در پوست پایدار می‌ماند.این ماده اثر تحریک‌کنندگی بسیار کمی روی پوست دارد. عوارض خوراکی آن به علت جذب ضعیف از مسیر غذایی محدود است. از این ماده نباید در اعمال جراحی ناحیه گوش میانی استفاده شود، زیرا می‌تواند سبب کری حسی -

1- Alchohol-based hand rubs
2- Centers for disease control and prevention
3- Chlorhexidine
4- Cationic biguanide

عصبی شود. احتمال بروز چنین حالتی در صورت استفاده در جراحی‌های اعصاب نیز وجود دارد.

هالوژن‌ها

ید

محلول‌های ۱ به ۲۰/۰۰۰ ید در یک دقیقه، اثرات باکتری‌کشی خود را اعمال کرده و در ۱۵ دقیقه سبب مرگ اسپورها می‌شود. تنتورید، USP محتوی ۲٪ ید و ۲/۴٪ یدیدسدیم در الکل است و قوی‌ترین ضدعفونی‌کنندهٔ پوست سالم محسوب می‌شود. استفاده از آن به علت ایجاد واکنش‌های فوق حساسیتی قوی و رنگ‌کنندگی روی پارچه و لباس‌ها خیلی شایع نیست.

یدوفورها[1]

یدوفورها ترکیبات یددار محتوی یک عامل فعال سطح از قبیل **پلی‌وینیل پیرولیدون**[2] **(PVP: پوویدونیداین**[3]) هستند. یدوفورها خاصیت ید را حفظ می‌کنند. سبب مرگ باکتری‌ها، مایکوباکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌های لیپیددار در حال رشد می‌شوند و در صورت مصرف طولانی ممکن است خاصیت اسپورکشی نیز داشته باشند. از یدوفورها می‌توان به عنوان ضدعفونی‌کننده، یا در صورت داشتن مقدار ید بیشتر به عنوان گندزدا استفاده کرد. مقدار ید آزاد در آن کم است، امّا در صورت رقیق‌کردن محلول ید، آزاد می‌شود. برای ایجاد حداکثر فعالیت محلول یدوفور باید حتماً براساس دستورالعمل کارخانه سازنده رقیق شود.

یدوفورها نسبت به تنتورید خاصیت تحریک‌کنندگی کمتری برای پوست دارد. پیش از فعال شدن این ماده، مدت زمانی نیاز است تا موضع خشک شود که این پدیده می‌تواند از معایب آن باشد. اگرچه یدوفورها طیف اثر گسترده‌ای نسبت به کلرهگزیدین شامل خاصیت اسپور کشی دارند اما فاقد اثرات پایدار آن در پوست هستند.

کلر

مادهٔ اکسیدکنندهٔ قوی و گندزدای بسیار معروف و پرمصرفی است که بیشتر به صورت محلول ۵/۲۵٪ **هیپوکلریت سدیم** (همان فرمولاسیون **مایع سفیدکنندهٔ خانگی**) تهیه می‌شود. به علت تنوع فرمولاسیون‌های آن غلظت دقیق کلر حتماً باید روی محلول ذکر شود. رقیق‌کردن ۱ به ۱۰ سفیدکنندهٔ خانگی (که تولید غلظت ۰/۵۲۵ را سبب می‌شود) ۵۰۰۰ppm کلر ایجاد می‌کند که CDC چنین غلظتی را برای ضد عفونی‌کردن لکه‌های خون توصیه می‌کند. غلظت کمتر از ۵ppm سبب مرگ باکتری‌های در حال رشد می‌شود، امّا غلظت‌های بالاتر از ۵۰۰۰ppm برای مرگ اسپورها ضروری است و غلظتی بین ۱۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ppm خاصیت توبرکلوسیدی دارد. ۰/۰۱ppm کلر سبب مرگ سلول‌های قارچی در حال تکثیر در عرض ۱ ساعت می‌شود، اما برای کشته‌شدن اسپورهای قارچی ۵۰۰ppm مورد نیاز است. ویروس‌ها با ۲۰۰-۵۰۰ppm غیرفعال می‌شوند. رقت‌های ۵/۲۵٪ سدیم هیپوکلریت که در pH =۷/۵-۸ با استفاده از آب لوله‌کشی تهیه شوند، فعالیت خود را در صورت نگهداری در ظروف در بسته و کدر برای ماهها حفظ می‌کنند و باز و بسته‌کردن مکرر در ظرف نگهدارنده سبب کاهش مقدار زیادی از فعالیت این ماده می‌شود.

کلر با خون، سرم، مدفوع و مواد محتوی پروتئین غیرفعال می‌شود و بنابراین سطوح مورد نظر باید قبل از گندزدایی با کلر، کاملاً تمیز شوند. هیپوکلرواسید (HOCL) تجزیه نشده از نظر زیستی یک مادهٔ فعال است. وقتی که pH زیاد شود یون هیپوکلرید (OCL^-) با فعالیت کمتر شکل می‌گیرد. محلول‌های هیپوکلریت در اثر تماس با فرمالدهید، ماده‌ای کارسینوژن به نام بیس کلرومتیل می‌سازند. با ترکیب محلول‌های هیپوکلریت با اسید و ادرار، به سرعت گاز سوزآور کلر ایجاد می‌شود. این محلول‌ها سبب خوردگی آلومینیوم، نقره و فولاد ضد زنگ می‌شوند.

ترکیبات آزادکنندهٔ کلر جایگزین قابل استفاده دیگری شامل **دی اکسید کلر** و **کلرآمین T** هستند. این مواد خاصیت کلر را به مدت طولانی‌تر حفظ کرده و اثر باکتری‌کشی طولانی‌تری نیز دارند.

فنول‌ها

خود **فنول** (که شاید بتوان گفت قدیمی‌ترین گندزدای مورد استفاده در جراحی بوده) به علت اثرات خورندگی روی بافت‌ها و عوارض آن پس از جذب و اثرات سرطانزایی، دیگر استفاده نمی‌شود. این اثرات مضر با ایجاد مشتقاتی که در آنها یک گروه عملکردی جایگزین یک اتم هیدروژن در حلقهٔ آروماتیک می‌شود، برطرف شده است. **اورتوفنیل فنول**، **اورتو ـ بنزیل ـ پاراکلروفنول** و **پاراترتیاری آمیل‌فنول** بیشترین ترکیبات

1- Iodophors
2- PVP; povidone-iodine
3- Povidoneiodine

فنولی مورد استفاده هستند و اغلب ترکیبی از مشتقات فنولی استفاده می‌شود. برخی از این ترکیبات مانند کرزول‌ها[1] و گزیلون‌ها[2] از تقطیر زغال سنگ (Coal) حاصل می‌شوند. این مشتقات نیز هنوز تا حدی از راه پوست جذب شده و تا حدی التهاب ایجاد می‌کنند و از این‌رو باید در مصرف آنها دقت شود. اغلب برای تمیز کردن و حذف مواد آلی به فرمولاسیون آنها دترژان افزوده می‌شود که ممکن است تا حدی سبب کاهش اثر ترکیبات فنولی شود.

ترکیبات فنولی[3] سبب تخریب دیواره‌ها و غشاهای سلولی، رسوب‌کردن پروتئین‌ها و غیرفعال‌شدن آنزیم‌ها می‌شوند. خاصیت باکتری‌کشی برای باکتری‌ها (از جمله مایکوباکتری‌ها) و قارچ‌ها دارند و می‌توانند ویروس‌های لیپوفیل را غیر فعال کنند. امّا خاصیت اسپورکشی ندارند. حتماً باید میزان رقت و زمان مصرف توصیه شده توسط کارخانه سازنده مد نظر قرار گیرد.

گندزداهای فنولی برای گندزدایی سطوح سخت در بیمارستان‌ها و آزمایشگاه‌ها (مانند کف زمین تخت‌ها و پیشخوان یا سطح نیمکت‌ها) کاربرد دارند. استفاده از آنها برای محل نگهداری شیرخواران و به ویژه ضدعفونی‌کردن تخت آنها به علت ایجاد هیپربیلی‌روبینمی با مصرف این مواد توصیه نمی‌شود. استفاده از **هگزاکلروفن**[4] برای ضدعفونی‌کردن پوست، سبب ادم مغزی و تشنج در نوزادان نارس و گاهی حتی در بزرگسالان می‌شود.

ترکیبات آمونیومی نوع چهارم

ترکیبات آمونیومی نوع چهارم[5]، (quats) دترژان‌های کاتیونی فعال در سطح هستند. کاتیون فعال حداقل دارای یک زنجیر بلند هیدروکربنی آب‌گریز[6] است که سبب تجمع این مولکول‌ها به صورت لایه‌ای روی سطح محلول‌ها و ایجاد ذرات کلوئیدی یا سوسپانسیونی آنها می‌شود. بخش نیتروژنی باردار کاتیون تمایل زیادی به اتصال به آب داشته و از جداشدن مایع از محلول جلوگیری می‌کند. خاصیت باکتری‌کشی این ترکیبات را با غیر فعال‌کردن آنزیم‌های تولیدکنندهٔ انرژی، دناتوراسیون پروتئین‌ها و تخریب غشاهای سلولی مرتبط دانسته‌اند. این ترکیبات باکتریواستاتیک، فونجی استاتیک و اسپوری استاتیک بوده و نیز جلبک‌ها را مهار می‌کند. برای باکتری‌های گرم مثبت کشنده بوده و فعالیت متوسطی علیه باکتری‌های گرم منفی دارند و ویروس‌های لیپوفیل را غیرفعال می‌کنند. خاصیت توبرکلوسیدی یا اسپوری‌سیدی ندارند و نمی‌توانند ویروس‌های هیدروفیل را غیرفعال کنند. این ترکیبات به سطح کلوئیدی پروتئین در خون، سرم، شیر، الیاف پنبه، چوب گردگیری، لباس‌ها و دستمال‌های کاغذی که برای ضدعفونی‌کردنشان مصرف می‌شوند، متصل و با حذف عامل مورد نظر از محلول سبب غیرفعال‌شدن آنها می‌شوند. این مواد توسط دترژان‌های آنیونی (صابون‌ها)، یا بسیاری از دترژان‌های غیرآنیونی و با یون‌های کلسیم، منیزیوم، آهن و آلومینیوم غیرفعال می‌شوند.

این ترکیبات نوع چهارم برای بهداشتی‌کردن[7] سطوح غیر زیستی (مانند کف زمین، نیمکت‌ها و ...) به کار می‌روند. عوارض کم آنها سبب استفاده از آنها برای بهداشتی‌کردن دستگاه‌های مورد استفاده در صنایع غذایی شده است. CDC استفاده از ترکیبات نوع چهارمی از قبیل **بنزالکونیوم کلرید**[8] را به عنوان ضدعفونی‌کننده توصیه نمی‌کند، زیرا موارد زیادی شیوع عفونت به علت رشد سودوموناها و سایر باکتری‌های گرم منفی با مصرف محلول‌های محتوی آمونیوم نوع چهارم به عنوان ضدعفونی‌کننده دیده شده است.

آلدهیدها

از **فرمالدهید** و **گلوتارآلدهید**، برای گندزدایی یا استریلیزاسیون وسایلی از قبیل اندوسکوپ‌های فیبراپتیک، تجهیزات درمانی تنفسی، دستگاه‌های همودیالیز و تجهیزات ظریف دندان‌پزشکی که توان مقاومت در حرارت بالای فرآیند استریلیزاسیون را ندارند استفاده می‌شود. این ترکیبات سبب خوردگی فلزات، پلاستیک و مواد لاستیکی نمی‌شوند. طیف اثر گسترده‌ای علیه میکروارگانیسم‌ها و ویروس‌ها دارند. این ترکیبات از راه آلکیلاسیون گروه‌های شیمیایی پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک عمل می‌کنند. عدم گندزدایی یا استریلیزاسیون صحیح با این ترکیبات می‌تواند در اثر رقیق‌کردن کمتر از غلظت مؤثر، وجود مواد آلی و عدم نفوذ مناسب ماده به داخل کانال‌های کوچک موجود در وسیله اتفاق بیفتد. امروزه حمام‌های چرخانندهٔ اتوماتیک، برای افزایش میزان نفوذ محلول آلدهیدی به داخل این وسایل و کاهش تماس فرد با گازهای تحریک‌کننده در دسترس است.

فرمالدهید به صورت محلول ۴۰٪ وزن به حجم در آب

1- Cresols
2- Xylones
3- Phenolics
4- Hexachlorophene
5- Quaternary ammonium compounds
6- Water-repellent
7- Sanitation
8- Benzalkonium chloride

(فرمالین ۱۰۰٪) در دسترس قرار دارد. محلول ۸٪ فرمالدهید در آب طیف اثر وسیعی علیه باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها دارد. فعالیت اسپورکشی ممکن است ۱۸ ساعت به طول انجامد. استفاده از محلول ایزوپروپانول ۷۰٪ سبب تسریع عملکرد آن می‌شود. از محلول‌های فرمالدهید برای گندزدایی مؤثر دستگاه‌های همودیالیز، در تهیهٔ واکسن‌ها، برای ذخیره و نگهداری بافت‌ها استفاده می‌شود. فرمالدهید ۴٪ (فرمالین ۱۰٪) که برای تثبیت (فیکس‌کردن) بافت‌ها و نگهداری آنها استفاده می‌شود ممکن است مایکوباکتریوسید نباشد.

گلوتارآلدهید یک ترکیب دی‌آلدهید (۱ و ۵ پنتاندیال) است. از محلول‌های وزن به حجم ۲٪ گلوتارآلدهید استفاده فراوانی می‌شود. این محلول برای فعال‌شدن باید قلیایی شود (pH=۷/۴-۸/۵) محلول‌های فعال شده باکتریسید، اسپورسید، فونجی‌سید و ویروسید (برای هر دو نوع ویروس‌های هیدروفیل و لیپوفیل) می‌باشند. گلوتارآلدهید نسبت به فرمالدهید اثر اسپوروسیدی قوی‌تری دارد، اما اثر توبرکلوسیدی آن کمتر است. کشته‌شدن مایکوباکتری‌ها و اسپورها با این محلول مستلزم زمان طولانی‌تری است. پس از فعال‌شدن، زمان مجاز نگهداری[1] آن ۱۴ روز است و پس از آن پلی‌مریزاسیون آن سبب کاهش فعالیتش می‌شود. سایر راههای فعال‌سازی و تثبیت ممکن است عمر نگهداری آن را زیاد کنند. به دلیل این که محلول‌های گلوتارآلدهید اغلب پی‌درپی مصرف می‌شوند، اصلی‌ترین دلیل از دست‌رفتن فعالیت آن رقیق‌شدن و تماس با مواد آلی است و برای اندازه‌گیری فعالیت باقی‌ماندهٔ محلول استفاده از نوارهای آزمایش[2] توصیه می‌شود.

فرمالدهید، بوی زنندهٔ مشخصی دارد و به شدت سبب تحریک مخاط موکوسی تنفسی و چشم‌ها در غلظت‌های ۲-۵ppm می‌شود. برپایه اعلام اداره سلامت و امنیت شغلی (OSHA)، فرمالدیید کارسینوژنی قدرتمند است و بنابراین استاندارد مدت زمان تماس کارکنان را به این صورت است که در یک تماس؛ میانگین ۸ ساعته (TWA)[3] میزان این ماده نباید از ۰/۷۵ppm تجاوز کند. حفاظت از کارکنان بخش مراقبت بهداشت از تماس با گلوتارآلدهید با غلظت‌های بیشتر از ۰/۲ppm توصیه شده است. افزایش میزان تهویه هوا، قراردادن محلول زیر هودهای دارای دریچهٔ خروج هوا، بستن محکم در ظروف محتوی محلول و استفاده از تجهیزات حفاظت شخصی مانند عینک ایمنی، ماسک‌های طبی[4] و دستکش برای محدودکردن میزان تماس مفید خواهند بود.

ارتوفتال آلدهید (OPA)[5] استریل‌کنندهٔ شیمیایی فنولی دی‌آلدهیدی با طیف اثری مشابه گلوتارآلدهید است، با این تفاوت که خاصیت باکتریسیدی آن چندین برابر سریع‌تر است. محلول‌های آن بیشتر محتوی ۰/۵۵ درصد OPA هستند. گندزدایی با آن نسبت به گلوترآلدهید ۲/۴٪ (۴۵ دقیقه) بسیار سریع و در دمای اتاق در مدت ۱۲ دقیقه انجام می‌شود. برخلاف گلوتر آلدهید، OPA به فعال‌شدن نیاز ندارد، اثر تحریک‌کنندگی کمتری روی غشاهای موکوسی دارد و نیاز به پایش میزان تماس نیز وجود ندارد. سازگاری خوبی با مواد مختلف داشته و پروفایل ایمنی زیستی قابل قبولی دارد. OPA برای گندزدایی یا استریل‌کردن اندوسکوپ‌ها، تجهیزات جراحی و سایر تجهیزات پزشکی مناسب است.

آب سوپراکسید[6]

الکترولیز سالین سبب ایجاد مخلوطی از اکسیدان‌ها، به ویژه اسید هیپوکلرو و کلر می‌شود. این محلول با فرآیندی که در سطح تجاری و به عنوان **فرآیند Steriolox** برای ضدعفونی‌کردن اندوسکوپ‌ها و وسایل دندان‌پزشکی عرضه می‌شود، ماده‌ای باکتری سید، فونجی سید، توبرکلوسید و اسپوروسید سریع است. در مدت ۱۰ دقیقه تماس، سطح بالایی از ضدعفونی حاصل می‌شود. این محلول غیرسمی است، خاصیت تحریک‌کنندگی ندارد و به احتیاط خاصی برای ذخیره‌کردن نیاز ندارد.

ترکیبات پراکسیژنی

ترکیبات پراکسیژنی **هیدروژن پراکسید**[7] **و پراستیک اسید**[8] دارای خاصیت کشندگی قوی و طیف اثری وسیع علیه باکتری‌ها، اسپورها، ویروس‌ها و قارچ‌ها، (در صورت استفاده در غلظت‌های مناسب) هستند. مزیت آنها این است که محصولات حاصل از تجزیه اینها سمی نیستند و به محیط زیست آسیب نمی‌رسانند. این مواد اکسیدکننده‌های قدرتمندی هستند که بیشتر به عنوان ضدعفونی‌کننده و استریل‌کننده استفاده می‌شوند.

هیدروژن پراکسید در صورت استفاده روی اشیاء یا مواد غیر زنده با محتوای آلی کم مانند آب، اثر ضدعفونی‌کنندهٔ بسیار بالایی دارد. ارگانیسم‌هایی که دارای آنزیم‌های کاتالاز و پراکسیداز هستند، به سرعت هیدروژن پراکسید را تجزیه می‌کنند.

1- Shelf life
2- Test strip
3- Time-weighted average
4- Respirator
5- Ortho-ohthalaldehyde
6- Superoxidized water
7- Hydrogen peroxide
8- Peracetic acid

محصولات غیر مضر حاصل از تجزیه این ماده آب و اکسیژن هستند. محلول‌های تغلیظ شده محتوی ۹۰٪ وزن به حجم از H_2O_2 هستند که از راه فرآیندهای الکتروشیمیایی تولید می‌شوند و محلول‌های ۳ و ۶ درصد رقیق شده با آب یونیزهٔ با کیفیت در ظروف تمیز پایدار هستند. غلظت‌های ۲۵-۱۰٪ این ماده اسپوروسید است. بخار هیدروژن پراکسید[1] (VPHP) استریل‌کنندهٔ گازی سردی است که می‌تواند جایگزین مناسبی برای گازهای سمی و سرطانزای اتیلن اکساید و فرمالدهید باشد. نگهداری VPHP نیاز به محفظهٔ فشار ندارد و این ماده در دماهای زیر ۴°C و غلظت‌های پایین ۴mg/L نیز فعال است. با محصولات سلولزی و مایعات سازگار نیست. سطوح برخی مواد پلاستیکی را سوراخ می‌کند. تجهیزات اتوماتیکی که از هیدروژن پراکسید بخار شده (مانند Sterrad) یا مخلوط هیدروژن پراکسید با فرمیک اسید (اندوکلن‌ها) برای ضدعفونی استفاده می‌کنند، برای استریل‌کردن اندوسکوپ‌ها در دسترس هستند.

پراستیک اسید[2] (CH_3COOOH)، به صورت تجاری از هیدروژن پراکسید ۹۰٪، استیک اسید و کاتالیزور سولفوریک اسید تهیه می‌شود. این ماده به صورت خالص منفجره است و اغلب به صورت محلول‌های رقیق شده تهیه می‌شود و حتی در ظروف دارای درپوش تهویه برای جلوگیری از افزایش فشار با آزادشدن اکسیژن حمل می‌شود. پراستیک اسید نسبت به هیدروژن پراکسید خاصیت باکتریسیدی و اسپوریسیدی قوی‌تری دارد. غلظت‌های ۵۰۰-۲۵۰ppm در ۵ دقیقه در pH=۷ و دمای ۲۰°C طیف وسیعی از باکتری‌ها را می‌کشد. اسپورهای باکتری با غلظتی معادل ۳۰/۰۰۰-۵۰۰ppm در پراستیک اسید غیرفعال می‌شوند. در صورت وجود مواد آلی، غلظت فقط باید به مقدار کمی افزوده شود. غلظت و مدت زمان لازم برای غیر فعال‌شدن ویروس‌ها مختلف است. انتروویروس‌ها با ۲۰۰۰ppm از ماده به مدت ۳۰-۱۵ دقیقه غیرفعال می‌شوند.

ماشین اتوماتیکی به نام Steris که از مایع بافری پراستیک اسید با غلظت ۰/۵-۰/۱ درصد استفاده می‌کند، جهت استریلیزاسیون تجهیزات پزشکی، جراحی و دندان‌پزشکی به کار می‌رود. در حال حاضر سیستم‌های استریل‌کننده با پراستیک اسید برای استریل‌کردن دستگاه همودیالیز نیز تولید شده است. از آنجایی که محصولات حاصل از تجزیه پراستیک در رقت‌های بالا اثر محسوسی روی بو، طعم یا سمیت فرآورده‌ها ندارند، صنایع تولیدی مواد غذایی و نوشیدنی‌ها به‌طور گسترده‌ای از این ماده استفاده می‌کند و از آنجایی که پس از استفاده از آن نیازی به آبکشی وجود ندارد در وقت و پول نیز صرفه‌جویی می‌شود.

این ماده پروموتور، قوی برای تومور است، امّا خاصیت سرطانزایی آن ضعیف است و در آزمون Ames خاصیت جهش‌زایی را نشان نداده است.

فلزات سنگین

در حال حاضر فلزات سنگین (بیشتر نقره و جیوه) به ندرت کاربرد دارند. جیوه یک آلوده‌کنندهٔ محیط زیست است و برخی از باکتری‌های پاتوژن با مقاومت وابسته به پلاسمید نیز ظهور کرده‌اند. افزایش حساسیت به تیومروسال[3] شایع است و در بیش از ۴۰٪ افراد دیده می‌شود. این ترکیبات به وسیله درب‌های پلاستیکی و لاستیکی از محلول جذب می‌شوند. با این وجود از **تیومرسال** ۰/۰۰۴ -۰/۰۰۱ درصد هنوز به عنوان یک نگهدارنده برای واکسن‌ها، ضدسم‌ها (آنتی‌توکسین‌ها) و سرم‌های ایمنی استفاده می‌شود. اگرچه رابطه سببی با التیم هنوز مشخص نشده است اما واکسن راگیان تیومروسال جهت مصرف در کودکان و زنان آبستن به کار می‌رود.

نمک‌های غیرآلی نقره باکتریسیدهای قدرتمندی هستند. **نیترات نقره** با نسبت ۱ به ۱۰۰۰ بیشتر از بقیه و بیشتر برای جلوگیری از افتالمیت گونوکوکی در نوزادان به کار می‌رود. امروزه پمادهای آنتی‌بیوتیکی جایگزین این ماده شده‌اند. **سولفادیازین نقره**[4] به آهستگی نقره آزاد می‌کند و برای سرکوب رشد باکتری در زخم‌های ناشی از سوختگی‌ها استفاده می‌شود (فصل ۴۶ را ببینید).

استریل‌کننده‌ها

برای سال‌ها جریان **بخار** فشرده شده (**اتوکلاو**) در ۱۲۰°C به مدت ۳۰ دقیقه روش اصلی استریل تجهیزات و سایر مواد مقاوم به حرارت بوده است. در صورت مقدور نبودن استفاده از اتوکلاو، مثلاً در مورد تجهیزات دارای لنز، دوربین و مواد محتوی پلاستیک، لاستیک، می‌توان از **اتیلن‌اکساید** (رقیق شده با فلوروکربن یا دی‌اکسیدکربن برای از بین‌بردن خاصیت انفجاری آن)، به غلظت ۱۲۰۰-۴۴۰mg/L در ۶۰-۴۵°C با رطوبت نسبی ۶۰-۳۰٪ استفاده کرد. برای افزایش میزان نفوذ می‌توان غلظت‌های بالاتر به کار برد.

اتیلن اکساید جزء مواد جهش‌زا و سرطان‌زا طبقه‌بندی شده

1- Vapor phase hydrogen peroxide
2- Peracetic acid
3- Thiomerosal
4- Silver sulfadiazine

است. OSHA حد مجاز تماس (PEL)[1] این ماده را به عنوان زمان مجاز میانگین ۱ppm محاسبه کرده است. در حال حاضر مواد استریل‌کنندهٔ دیگری از جمله بخار هیدروژن پراکسید، پراستیک اسید، اوزون، پلاسمای گازی[2] دی‌اکسید کلر، فرمالدهید و پروپیلن اکساید به جای این ماده استفاده می‌شوند که البته هر کدام از آنها مزایا و معایب خاص خود را دارند. سیستم‌های خودکار به کار برندهٔ پراستیک اسید در حال حاضر برای ایجاد درجات بالای ضدعفونی و استریلیزاسیون اندوسکوپ‌ها و دستگاه‌های همودیالیز، به علت کارایی، اتوماتیک‌بودن و غیر سمی‌بودن محصولات باقی‌مانده پس از استریلیزاسیون بسیار رایج شده‌اند.

نگهدارنده‌ها

از ضدعفونی‌کننده‌ها به عنوان نگهدارنده[3] برای جلوگیری از رشد بیش از حد باکتری‌ها، قارچ‌ها و محصولات دارویی، واکنشگرها و سرم‌های آزمایشگاهی، محصولات آرایشی و بهداشتی و لنزهای تماسی می‌توان استفاده کرد. ویال‌های چند بار مصرف پزشکی که با یک درپوش پلاستیکی بسته شده‌اند و تا چندین بار می‌توان از آنها استفاده کرد و نیز قطره‌های چشمی و گوش به مواد نگهدارنده نیاز دارند. مواد نگهدارنده نباید خاصیت تحریک‌کنندگی و سمیت برای بافت‌هایی که روی آنها به‌کار می‌روند داشته باشند و نیز باید به طور مؤثر از رشد میکروارگانیسم‌هایی که احتمال آلودگی آن مناطق با آنها وجود دارد جلوگیری کنند. همچنین باید برای فعال‌ماندن حتماً از حلالیت و ثبات لازم برخوردار باشند.

پرمصرف‌ترین نگهدارنده‌ها شامل اسیدهای معدنی از قبیل **بنزوئیک اسید** و نمک‌های آن، **پارابن‌ها** (استرهای آلکیلی پاراهیدروکسی بنزوئیک اسید)، سوربیک اسید و نمک‌هایش، ترکیبات فنولی، ترکیبات آمونی نوع چهارم، الکل‌ها، ترکیبات جیوه‌دار مانند تیومرسال با غلظت ۰/۰۰۴-۰/۰۰۱ درصد است.

پاسخ مورد مطالعه

بیمار بایستی با مترونیدازول خوراکی درمان شود. این دارو در کولیت‌های متوسط تا ملایم ناشی از کلستریدیوم دیفسیل استفاده می‌شود. ونکومایسین خوراکی نیز جایگزین منطقی است. اتاق را بایستی با محلول‌های رنگ بر (سفیدکننده) (وایتکس) (۵۰۰۰ppm) استفاده کنند زیرا خاصیت اسپورکشی دارد. سایر محلول‌های اسپورکش نیز می‌توانند مؤثر باشند.

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
MISCELLANEOUS ANTIMICROBIAL DRUGS	
Colistimethate sodium	Generic, Coly-Mycin M
Fidaxomicin	Dificid
Methenamine hippurate	Generic, Hiprex, Urex
Methenamine mandelate	Generic
Metronidazole	Generic, Flagyl
Mupirocin	Generic, Bactroban, Centany
Nitrofurantoin	Generic, Macrodantin, Macrobid
Polymyxin B (Polymyxin B sulfate)	Generic
DISINFECTANTS, ANTISEPTICS, & STERILANTS	
Benzalkonium	Generic, Zephiran
Benzoyl peroxide	Generic
Chlorhexidine gluconate topical	Generic, Hibiclens, Hibistat, others
Chlorhexidine gluconate, oral rinse: 0.12%	Peridex, Periogard
Glutaraldehyde	Cidex
Hexachlorophene	pHisoHex
Iodine aqueous	Generic, Lugol's Solution
Iodine tincture	Generic
Nitrofurazone	Generic, Furacin
Ortho-phthalaldehyde	Cidex OPA
Povidone-iodine	Generic, Betadine
Silver nitrate	Generic
Thimerosal	Generic, Mersol

1- Permissible exposure limit
2- Gas plasma
3- Preservatives

خلاصه: عوامل ضد میکروبی متفرقه

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، عوارض، تداخلات
نیتروایمیدازول				
• مترونیدازول	اختلال در زنجیره انتقال الکترون	فعالیت باکتریسید علیه باکتری‌های غیرهوازی مستعد و پروتوزوا	عفونت‌های غیرهوازی • واژینیت • کولیت‌های کلستریدیوم دیفیسیل	خوراکی یا IV • کلیرانس کبدی (نیمه عمر = ۸ ساعت) • واکنش‌های شبه سولفیرام در صورت مصرف الکل • سمیت: ناراحتی‌های گوارشی • طعم فلزی دهان • نوروپاتی • صرع
• تینیدازول: خوراکی؛ مشابه مترونیدازول ولی به صورت تک دوز تجویز می‌شود؛ جهت تریکوموناس، ژیاردیا و آمیبیازیس نیز تجویز می‌گردد.				
ماکرولیدها				
• فیداکسومایسین	RNA پلیمراز باکتری را مهار می‌کند.	در باکتری‌های گرم مثبت خاصیت باکتریسیدی دارد.	کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفسیل	خوراکی • سطح خونی قابل چشم‌پوشی است • سمیت: ناراحتی‌های گوارشی غیر اختصاصی
ضد میکروب‌های ادراری				
• نیتروفورانتوئین	چندان شناخته شده نمی‌باشد. بسیاری از سیستم‌های آنزیمی باکتریال را مهار می‌کند.	فعالیت باکتریواستاتیک یا باکتریسید علیه باکتری‌های مستعد	عفونت‌های غیرپیچیده دستگاه ادراری • پروفیلاکسی‌های طولانی مدت	خوراکی • کلیرانس کلیوی سریع (نیمه عمر = ۰/۵ ساعت) • سطوح خونی کمی ایجاد می‌کند • تجویز در موارد نارسایی کلیوی ممنوع است • سمیت: ناراحتی‌های گوارشی • نوروپاتی‌ها • پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت
• هیپورات متونامید و ماندلات متنامین: خوراکی، در pH اسیدی ادرار، فرمالدئید آزاد می‌کنند. برای سرکوب و نه درمان عفونت‌های دستگاه ادراری به کار می‌رود.				

فصل

۵۱ کاربرد بالینی داروهای ضد میکروبی

مطالعه مورد

بیمار الکلیک ۵۱ ساله‌ای با تب، سردرد، سفتی گردن و وضعیت شناختی تغییر یافته برای ۱۲ ساعت، به بخش اورژانس معرفی می‌گردد. علایم حیاتی شامل فشارخون ۹۰/۵۵ میلی‌متر جیوه، ضربان قلب ۱۲۰ در دقیقه، تعداد تنفس ۳۰ در دقیقه و درجه حرارت ۴۰° سانتی‌گراد [۱۰۴°F] رکتال است. بیمار نسبت به صدا خیلی کم پاسخ می‌دهد و از دستورات پیروی نمی‌کند. معاینه برای فلج عصب سوم مغزی راست و سفتی گردن قابل توجه می‌باشد. نتایج آزمایشگاهی نشانگر گلبول‌های سفید معادل ۲۴۰۰۰ در میلی‌متر مکعب با شیفت به چپ بوده ولی سایر مقادیر خونی یا شیمیایی در محدوده طبیعی قرار دارند. سی‌تی‌اسکن اورژانس سر طبیعی است. کشت‌های خون گرفته شده و پونکسیون لومبار نشانگر این مقادیر در مایع مغزی نخاعی (CSF) است: گلبول‌های سفید خون ۵۰۰۰ در میلی‌متر مکعب، گلبول‌های قرمز ۱۰ در میلی‌متر مکعب، پروتئین ۲۰۰mg/dL، گلوکز ۱۵mg/dL (گلوکز همزمان سرم ۹۶). رنگ‌آمیزی گرم مایع مغزی نخاعی بیانگر کوکسی‌های گرم مثبت به صورت جفت است. محتمل‌ترین تشخیص برای این بیمار چیست؟ چه ارگانیسم‌هایی باید به صورت تجربی درمان شوند؟ آیا مداخلات فارماکولوژیک دیگری باید قبل از شروع درمان ضدمیکروبی در نظر گرفته شود؟

تولید داروهای ضدمیکروبی یکی از پیشرفت‌های مهم درمانی در کنترل و درمان عفونت‌های شدید و جلوگیری و درمان عفونت‌های متعاقب سایر روش‌های درمانی از قبیل شیمی‌درمانی سرطان، سرکوب ایمنی و جراحی، محسوب می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که تجویز زیاده از حد داروهای ضدمیکروبی برای بسیاری از بیماری‌های سرپایی در ایالات متحده و نیز در دسترس‌بودن بدون نسخهٔ آنها در بسیاری از کشورهای درحال توسعه با ایجاد مقاومت، سبب محدودیت‌های شدیدی برای درمان عفونت‌های تهدیدکنندهٔ حیات با این داروها شده‌اند. بنابراین نخست درمانگر باید روشن کند که آیا درمان ضد میکروبی برای بیمار موردنظر لازم است یا خیر؟ پاسخ به پرسش‌های زیر برای یافتن جواب این پرسش می‌تواند مفید باشد:

۱. آیا این داروی ضدمیکروبی براساس یافته‌های بالینی برای بیماری مورد نظر توصیه شده است؟ یااین که از روی احتیاط بهتر است تا زمان پیداشدن اطلاعات بالینی بیشتر در چنین موردی از این دارو استفاده نشود؟
۲. آیا می‌توان برای تشخیص میکروبی، نمونهٔ بالینی مناسب تهیه کرد؟
۳. عوامل اتیولوژیک (علت‌شناسی) بیماری در فرد مبتلا کدام است؟
۴. بررسی جلوگیری از ایجاد عفونت‌های ثانویه در افراد در معرض تماس و نیز جلوگیری از تماس‌های بیشتر، از چه وسایلی می‌توان کمک گرفت؟
۵. آیا شواهد بالینی (مانند کارآزمایی‌های بالینی کامل) مبنی بر مفیدبودن این‌نوع درمان ضدمیکروبی برای این بیمار وجود دارد؟

زمانی‌که عامل اختصاصی بیماری براساس آزمایش‌های میکروبیولوژیک خاص مشخص شد، سؤالات زیر باید مطرح شوند:

۱. آیا برای پاتون میکروبی شناسایی شده، می‌توان یک دارو با طیف اثر محدودتر (داروی اختصاصی) را به جای داروی تجربی اولیه به کار برد؟

۲. یک دارو کافی است یا ترکیبی از چند دارو مورد نیاز است؟
۳. دوز، روش مصرف و طول درمان بهینه کدام است؟
۴. چه آزمایشهای اختصاصی (مانند آزمون‌های سنجش حساسیت) باید برای بیمارانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند، انجام شود؟
۵. چه راهکارهای دیگری بررسی ریشه‌کن‌کردن عفونت وجود دارد؟ مثلاً آیا جراحی جهت برداشتن بافت مرده یا اجسام خارجی - یا خشک‌کردن آبسه - که عوامل ضدمیکروبی نمی‌توانند به داخل آن نفوذ کنند قابل انجام و مناسب است؟

آیا می‌توان دوز درمان سرکوب‌کنندهٔ ایمنی را در بیمارانی که تحت عمل پیوند عضو قرار گرفته‌اند کاهش داد؟ آیا ممکن است شیوع و مرگ‌ومیر ناشی از عفونت را با کاهش پاسخ ایمونولوژیک میزبان به عفونت کم کرد؟ (مانند استفاده از کورتیکوستروئیدها برای درمان پنومونی پنوموسیستیس ژیرووسی شدید یا منتژیت ناشی از استرپتوکوک پنومونیه).

■ درمان ضدمیکروبی تجربی

اغلب داروهای ضدمیکروبی قبل از شناسایی پاتوژن ایجادکنندهٔ بیماری یا سنجش میزان حساسیت آن به یک داروی ضدمیکروبی مشخص تجویز می‌شوند. این شیوهٔ تجویز، درمان تجربی (یا درمان پیش فرضی) نامیده می‌شود که مبنای آن تجربه به همراه در نظر گرفتن وضعیت بالینی است. توجیه موجود برای درمان تجربی این است که اقدام زود هنگام برای درمان سرانجام سبب بهبود سریع‌تر شود و در بهترین حالت، این نوع درمان‌ها براساس کارآزمایی‌هایی بالینی آینده‌نگر، دو سوکور کنترلی در مقابل دارونما انتخاب شده‌اند. برای مثال در درمان بیماران نوتروپنیک تب‌دار مبتلا به سرطان، مشخص شده است که عوامل ضدباکتریایی تجربی به‌طور چشمگیری سبب کاهش میزان مرگ و میر و عوارض بیماری می‌شوند، گرچه باکتری‌های اختصاصی عامل آن تنها در تعداد بسیار کمی از این موارد شناسایی شده‌اند.

بالاخره این که بسیاری از وضعیت‌های بالینی از قبیل موارد خاصی از پنومونی اکتسابی از جامعه وجود دارند که در آن شناسایی پاتوژن اختصاصی مشکل است. در چنین مواردی، پاسخ بالینی به درمان تجربی می‌تواند سرنخی بررسی یافتن پاتوژن مورد نظر باشد.

اغلب علایم و نشانه‌های عفونت به‌عنوان نتیجهٔ درمان تجربی کاهش می‌یابند، و نتایج آزمایش میکروبیولوژی که به دست می‌آیند، تشخیص میکروبیولوژیک اختصاصی را معین می‌کنند. زمانی که ارگانیسم بیماریزای مسئول بیماری معین شد، درمان تجربی به صورتی مطلوب به **درمان قطعی** تعدیل می‌شود، که بیشتر طیف باریکتری داشته و برای زمانی مناسب براساس نتایج آزمایش‌های بالینی یا وقتی این اطلاعات در دسترس نیست، براساس تجربه داده می‌شود.

رویکرد به درمان تجربی

برای شروع درمان تجربی یک سری اصول اختصاصی و سیستمیک باید مد نظر قرار بگیرد.

A. فرموله کردن تشخیص بالینی عفونت میکروبی

با استفاده از تمام داده‌های موجود، درمانگر باید تعیین کند که آیا شواهد بالینی موجود (مانند سلولیت پنومونیت، سینوزیت) بر وجود عفونت دلالت می‌کنند؟

B. تهیه نمونه بررسی‌های آزمایشگاهی

بررسی نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده با میکروسکوپ یا بررسی یک نمونه سانتریفوژ نشده ادرار بررسی مشاهدهٔ گلبول‌های سفید و باکتری‌ها می‌تواند سرنخ‌های مهمی را در مدت زمان کوتاهی در اختیار ما قرار دهد. کشت‌های تهیه شده از مناطق آناتومیک خاص (خون، خلط، ادرار، مدفوع و مایع مغزی نخاعی) و روش‌هایی غیر کشتی (آزمایش آنتی‌ژنی، واکنش‌های زنجیره‌ای پلی‌مریزاسیون (PCR) و سرولوژی) نیز می‌توانند عوامل ایجادکننده (اتیولوژیک) بیماری را مشخص کنند.

C. دستیابی به یک تشخیص میکروبیولوژیکی

تاریخچه، معاینهٔ فیزیکی و نتایج آزمایش‌های سریع آزمایشگاهی (مانند رنگ‌آمیزی گرم ادرار یا خلط) می‌تواند اطلاعات اختصاصی مهمی را در اختیار ما قرار دهد. به‌عنوان نمونه، محتمل‌ترین پاتوژن برای بیماری موجود در مرد جوان دچار یورتریت با یک اسمیر رنگ‌شده گرم از ترشحات پیشابراه که در آن دیپلوکوک‌های گرم منفی داخل سلولی مشاهده می‌شوند، وجود نایسریاگونوره است. البته در این مورد، پزشک باید آگاه باشد که تعداد زیادی از بیماران مبتلا به یورتریت گنوکوکی در رنگ‌آمیزی گرم چیزی نشان نمی‌دهند و تعداد قابل توجهی از این بیماران علاوه بر این نوع عفونت، به‌طور همزمان به عفونت کلامیدیایی هم مبتلا هستند که با رنگ‌آمیزی گرم قابل تشخیص نیست.

D. تشخیص نیاز یا عدم نیاز به درمان تجربی

درمان تجربی اولیه تصمیم‌گیری مهم بالینی است که برمبنای تجربه و نیز اطلاعات حاصل از کارآزمایی‌های بالینی اتخاذ می‌شود. درمان تجربی زمانی باید انجام شود که درصورت به تأخیر انداختن درمان تا شناسایی عامل پاتوژن ایجادکنندهٔ بیماری از سوی آزمایشگاه تشخیصی، سلامت‌فرد با خطر جدی روبرو شود.

موارد دیگر از جمله برتری سلامت عمومی جامعه نسبت به در نظر گرفتن منفعت فرد بیمار نیز شامل درمان تجربی می‌شود. برای مثال در یک مرد جوان مبتلا به یورتریت و فعال از نظر جنسی حتی با وجود تشخیص قطعی میکروبیولوژیکی در زمان تشخیص بیماری باید برای نایسریاگونوره و کلامیدیاتراکوماتیس تحت درمان قرار گیرد، زیرا خطر عدم پیگیری‌های دوباره از سوی این بیماران (که همیشه نیز وجود دارد) ممکن است سبب انتقال جنسی این پاتوژن‌ها به افراد دیگر شود.

E. درمان جایگزین

انتخاب درمان تجربی می‌تواند براساس تشخیص میکروبیولوژیک با تشخیص بالینی بدون شناخت میکروبیولوژیک عامل بیماری انجام شود، اگر هیچ اطلاعات میکروبیولوژیکی وجود نداشته باشد، طیف ضدمیکروبی دارو یا داروهای انتخاب شده باید وسیع‌تر باشد، تا این‌که با احتمال بیشتری پاتوژن مسئول ایجاد بیماری را پوشش دهند.

انتخاب عامل ضدمیکروبی

انتخاب داروی مورد نظر از بین چندین دارو به **ویژگی‌های میزبان** که شامل موارد زیر است، بستگی دارد: (۱) شرایط ناشی از خود بیماری (مانند ایدز، نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک به پیوند عضو، بیماری شدید مزمن کبد یا کلیه) یا استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی؛ (۲) اثرات جانبی داروهای قبلی؛ (۳) شکست در پاک‌سازی یا سم‌زدایی از دارو (می‌تواند یک نقص ژنتیکی از قبل وجود داشته باشد، امّا اغلب از نارسایی‌های کبد یا کلیه در اثر بیماری فرد ناشی می‌شود؛ (۴) سن بیمار؛ (۵) بارداری و (۶) در معرض قرارگیری اپیدمیولوژیک (برای مثال در معرض یک عضو بیمار فامیل یا حیوان خانگی، بستری‌بودن اخیر، مسافرت اخیر، در معرض قرارگرفتن به دلیل شغل، یا شریک جنسی جدید).

فاکتورهای فارماکولوژیکی شامل: (۱) کینتیک جذب، توزیع و پاکسازی دارو؛ (۲) توانایی دارو برای آزادشدن در محل عفونت؛ (۳) عوارض بالقوهٔ دارو و (۴) فارماکوکینتیک یا اندرکنش‌های فارماکودینامیکی با سایر داروها.

آگاهی دربارهٔ **حساسیت** یک ارگانیسم به یک داروی خاص در یک بیمارستان یا در جامعهٔ مورد نظر در انتخاب درمان تجربی اهمیت دارد. از تفاوت‌های فارماکوکینتیکی بین داروهایی با طیف ضدمیکروبی مشابه می‌توان ویژگی‌هایی چون کم‌کردن تعداد دفعات دوزها(برای مثال سفتریاکسون را می‌توان با اثر مؤثر فقط هر ۲۴ ساعت یک بار تجویز کرد) اشاره نمود. در آخر این که توجه زیادی باید به هزینه درمان ضد میکروبی، به‌ویژه زمانی که چندین دارو با اثربخشی و عوارض مشابه برای عفونت خاص وجود داشته باشند، معطوف شود. تغییر از آنتی‌بیوتیک‌های تزریقی به خوراکی برای مصرف طولانی‌مدت می‌تواند به‌طور خاص مؤثر در مقابل هزینه باشد.

توضیحات خلاصه‌ای برای درمان تجربی براساس تشخیص‌های میکروبی فرضی و محل عفونت در جداول ۱-۵۱ و ۲-۵۱ داده شده است.

■ درمان ضدمیکروبی عفونت‌هایی با علت مشخص

تفسیر نتایج کشت

از کشت نمونه‌هایی که به طریق مناسب از بیمار گرفته و آماده شده باشند، می‌توان اطلاعات باارزشی در مورد بیماری کسب کرد. از دلایل عدم حصول تشخیص میکروبیولوژیک مطمئن می‌توان موارد زیر را برشمرد:

۱. خطا در نمونه: برای نمونه انجام کشت پس از مصرف عوامل ضدمیکروبی، عدم کافی بودن حجم یا آلودگی نمونه‌های فرستاده شده برای کشت.
۲. مواجه‌شدن با ارگانیسم‌های غیر قابل کشت یا ارگانیسم‌هایی با رشد آهسته (هیستوپلاسماکپسولاتوم، گونه‌های بارتونلا یا بروسلا) که معمولاً در این گونه کشت‌ها قبل از رشد کافی ارگانیسم، کِشت دور انداخته می‌شود.
۳. درخواست کشت باکتری در صورتی که عفونت ناشی از ارگانیسم‌های دیگر است.
۴. تکنیک‌های خاص جداسازی یا شرایط خاص یک محیط کشت برای یک ارگانیسم رعایت نشود. (برای نمونه در جداسازی گونه‌های لژیونلا، آگار حاوی عصاره مخمر و زغال فعال و برای جداسازی سریع CMV، سیستم کشت بافتی Shell-Vial لازم است.)

جدول ۱-۵۱ درمان ضدمیکروبی تجربی براساس اتیولوژی (علت‌شناسی) میکروبیولوژیک

بیماری پاتوژن مورد ظن یا اثبات شده	انتخاب دارویی اول	داروهای جایگزین
کوکسی‌های گرم منفی (هوازی)		
موراکسلا (برانهاملا) کاتارالیس	TMP-SMZ[1]، سفالوسپورین (نسل دوم یا سوم)[2]	کینولون[3]، ماکرولید[4]
نایسریا گونوره	سفتریاکسون، سفکسیم	اسپکتینومایسین، آزیترومایسین
نایسریا منژیتیدیس	پنی‌سیلین G	کلرامفنیکل، سفتریاکسون، سفوتاکسیم
میله‌ای‌های گرم ـ منفی (هوازی)		
اشریشیاکولی، کلبسیلا، پروتئوس	سفالوسپورین نسل اول یا دوم[2]، TMP-SMZ[1]	کینولون[3]، آمینوگلیکوزید[5]
انتروباکتر، سیتروباکتر، سراتیا	TMP-SMZ[1]، کینولون[3]، کارباپنم[6]	پنی‌سیلین ضدسودومونا[7]، آمینوگلیکوزید[5]، سفپیم
شیگلا	کینولون[3]	TMP-SMZ[1]، آمپی‌سیلین، آزیترومایسین، سفتریاکسون
سالمونلا	کینولون[3]، سفتریاکسون	کلرامفنیکل، آمپی‌سیلین، TMP-SMZ[1]
کمپیلوباکتر ژوژنی	اریترومایسین یا آزیترومایسین	تتراسیکلین، کینولون[3]
گونه‌های بروسلا	داکسی‌سیکلین + ریفامپین یا آمینوگلیکوزیدها[5]	کلرامفنیکل + آمینوگلیکوزید[5] یا TMP+ SMZ[1]
هلیکوباکتر پیلوری	مهارکننده پمپ پروتون + آموکسی‌سیلین + کلاریترومایسین	بیسموت + مترونیدازول + تتراسیکلین + مهارکنندهٔ پمپ پروتون
گونه‌های ویبریو	تتراسیکلین	کینولون[3]، TMP-SMZ[1]
سودومونا آئروژینوزا	پنی‌سیلین ضدسودومونایی ± آمینوگلیکوزیدها[5]	پنی‌سیلین ضدسودومونایی ±کینولون[3]، سفپیم، سفتازیدیم[5]، کارباپنم ضدسودومونایی[6]، یا آزترونام ± آمینوگلیکوزید[5]
بورخولدریا سپاسیا (در گذشته سودومونا سپاسیا نامیده می‌شود).	TMP-SMZ[1]	سفتازیدیم، کلرامفنیکول
استنوتروفوموناس مالتوفیلیا (در گذشته زانتوموناس مالتوفیلیا نامیده می‌شود)		مینوسیکلین، تیکراسیکلین، کلاوولانات، تیک‌سیکلین، سفتازیدیم، کینولون[3]
گونه‌های لژیونلا	آزیترومایسین + یا کینولون[3]	کلاریترومایسین، اریترومایسین
کوکسی‌های گرم مثبت (هوازی)		
استرپتوکوک پنومونیه	پنی‌سیلین[8]	داکسی‌سیکلین، سفتریاکسون، کینولون آنتی‌پنومونیه[3]، ماکرولید[4]، لینزولید
استرپتوکوکوس پیوژنز (گروه A)	پنی‌سیلین، کلیندامایسین	اریترومایسین، سفالوسپورین (نسل اول)[2]
استرپتوکوک آگالاکتیا (گروه B)	پنی‌سیلین (± آمینوگلیکوزیدها[5])	ونکومایسین
استرپتوکوک‌های ویریدانس	پنی‌سیلین	سفالوسپورین (نسل اول یا سوم)[2]، ونکومایسین
استافیلوکوک طلایی		
بتا ـ لاکتاماز منفی	پنی‌سیلین	سفالوسپورین (نسل اول)[2]، ونکومایسین
بتا- لاکتاماز مثبت	پنی‌سیلین مقاوم به پنی‌سیلیناز[9]	همچون بالا
مقاوم به متی‌سیلین	ونکومایسین	TMP-SMZ[1]، مینوسیکلین، لینزولید، داپتومایسین، تیگسیکلین
گونه‌های انتروکوکی[10]	پنی‌سیلین ±آمینوگلیکوزید[5]	ونکومایسین ±آمینوگلیکوزید[5]

جدول ۱-۵۱ درمان ضدمیکروبی تجربی براساس اتیولوژی (علت‌شناسی) میکروبیولوژیک (ادامه)

بیماری پاتوژن مورد ظن یا اثبات شده	گزینه دارویی اول	داروهای جایگزین
میله‌ای‌های گرم مثبت (هوازی)		
گونه‌های باسیلوس (غیرآنتراسیس)	ونکومایسین	ایمی‌پنم، کینولون[۳]، کلیندامایسین
گونه‌های لیستریا	آمپی‌سیلین (± آمینوگلیکوزیدها)[5]	TMP-SMZ[۱]
گونه‌های نوکاردیا	سولفادیازین، TMP-SMZ[۱]	مینوسیکلین، ایمی‌پنم، آمیکاسین، لینزولید
باکتری‌های بی‌هوازی		
گرم مثبت (کلستریدیا، پپتوکوکوس، اکتینومایسیس، پپتواستر پتوکوک)	پنی‌سیلین، کلیندامایسین	ونکومایسین، کارباپنم[۶]، کلرامفنیکول
کلستریدیوم دیفیسیل	مترونیدازول	ونکومایسین، باسیتراسین
باکتروئیدیس فراژیلیس	مترونیدازول	کلرامفنیکول، کارباپنم[۶]، ترکیبات مهارکنندهٔ بتالاکتام ـ بتالاکتاماز، کلیندامایسین
فوزوباکتریوم ـ پروتلا پروفیروموناس	مترونیدازول، کلیندامایسین، پنی‌سیلین	همانند مورد فراژیلیس
مایکوباکتری‌ها		
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس	ایزونیازید + ریفامپین + اتامبوتول + پیرازینامید	استرپتومایسین، موکسی‌فلوکساسین، آمیکاسین، اتیونامید، سیکلوسرین، PAS، لینزولید
مایکوباکتریوم لپره		
پرباسیل	داپسون + ریفامپین + کلوفازیمین	
کم باسیل	داپسون + ریفامپین	
مایکوپلاسما پنومونیه	تتراسیکلین، اریترومایسین	آزیترومایسین، کلاریترومایسین، کینولون[۳]
کلامیدیا		
تراکوماتیس[c]	تتراسیکلین، آزیترومایسین	کلیندامایسین، اوفلوکساسین
پنومونیه[c]	تتراسیکلین، اریترومایسین	کلاریترومایسین، آزیترومایسین
سی‌تاسی[c]	تتراسیکلین	کلرامفنیکول
اسپیروکت‌ها		
بورلیا ریکارنتیس	داکسی‌سیکلین	اریترومایسین، کلرامفنیکل، پنی‌سیلین
بورلیا بردوفری		
اولیه	داکسی‌سیکلین، آموکسی‌سیلین	سفوروکسیم اکستیل، پنی‌سیلین
تأخیری	سفتریاکسون	
گونه‌های لپتوسپیرا	پنی‌سیلین	تتراسیکلین
گونه‌های ترپونما	پنی‌سیلین	تتراسیکلین، آزیترومایسین، سفتریاکسون
قارچ‌ها		
گونه‌های آسپرژیلوس	وودی‌کونازول	آمفوتریسین B، ایتراکونازول، کاسپوفونجین
گونه‌های بلاستومایسیس	آمفوتریسین B	ایتراکونازول، فلوکونازول
گونه‌های کاندیدا	آمفوتریسین B، کاسپوفونجین[۱۱]	فلوکونازول، ایتراکونازول، وری‌کونازول
کریپتوکوک	آمفوتریسین B ± فلوسیتوزین (5-FC)	فلوکونازول، وری‌کونازول
کوکسیدیوئیدس ایمیتیس	آمفوتریسین B	فلوکونازول، ایتراکونازول، وری‌کونازول، پوساکونازول
هیستوپلاسماکپسولاتوم	آمفوتریسین B	ایتراکونازول

جدول ۱-۵۱ درمان ضدمیکروبی تجربی براساس اتیولوژی (علت‌شناسی) میکروبیولوژیک (ادامه)

بیماری پاتوژن مورد ظن یا اثبات شده	گزینه دارویی اول	داروهای جایگزین
موکوراسه (ریزوپوس، آبسیدیا)	آمفوتریسین B	پوساکونازول
اسپوروتریکس شنکی	آمفوتریسین B	ایتراکونازول

۱. تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول (TMP-SMZ) مخلوطی به نسبت یک قسمت تری‌متوپریم و ۵ قسمت سولفامتوکسازول است.

۲. سفالوسپورین‌های نسل اول: سفازولین به صورت تزریقی؛ سفادروکسیل یا سفالکسین برای مصرف خوراکی. سفالوسپورین‌های نسل دوم: سفورکسیم، به صورت تزریقی؛ سفاکلر، سفورکسیم اکستیل، سفپروزیل، به صورت خوراکی.

سفالوسپورین‌های نسل سوم: سفالوسپورین‌ها، سفتازیدیم، سفوتاکسیم، سفتریاکسون به‌صورت تزریقی؛ سفکسیم، سفپودوکسیم، سفتی‌بوتن: سفدینیر، سفدیتورن به‌صورت خوراکی استفاده می‌شوند.

سفالوسپورین نسل چهارم: سفپایم برای مصرف تزریقی. سفامایسین: سفوکسی‌تین و سفوتتان برای مصرف تزریقی.

۳. کینولون‌ها: سیپروفلوکساسین، جمی‌فلوکساسین، لووفلوکساسین، موکسی‌فلوکساسین، نورفلوکساسین، اُفلوکساسین. نورفلوکساسین برای درمان عفونت‌های سیستمیک مؤثر نمی‌باشد. جمی‌فلوکساسین، لووفلوکساسین و موکسی‌فلوکساسین فعالیت بسیار خوبی در برابر پنوموکوک‌ها دارند. سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین فعالیت خوبی علیه پسودوموناآئروژینوزا دارند.

۴. ماکرولیدها: آزیترومایسین، کلاریترومایسین، دیرتیرومایسین، اریترومایسین.

۵. به‌طور کلی استرپتومایسین و جنتامایسین برای درمان عفونت با ارگانیسم‌های گرم مثبت استفاده می‌شوند، در حالی که جنتامایسین، توبرامایسین و آمیکاسین در درمان عفونت با ارگانیسم‌های گرم منفی کاربرد دارند.

۶. کارباپنم‌ها: دوری‌پنم، ارتاپنم، ایمی‌پنم، مروپنم. ارتاپنم فعالیتی علیه آنتروکوک‌ها، آسینتوباکتر و پسودوموناآئروژینوزا ندارد.

۷. پنی‌سیلین‌های ضدپسودوموناس: پیپراسیلین، پیپراسیلین/ تازوباکتام، تیکارسیلین/کلاوولانیک اسید.

۸. برای مشاهدهٔ راهنمای درمانی مننژیت پنوموکوکی مقاوم به پنی‌سیلین به پاورقی ۳ در جدول ۲-۵۱ مراجعه کنید.

۹. نفسیلین یا اکساسیلین تزریقی، دیکلوکسازین خوراکی

۱۰. هیچ رژیم دارویی که به‌طور قطع برای انتروکوک‌های مقاوم به ونکومایسین، باکتریسید باشد وجود ندارد. که برای آن تجربهٔ بالینی وسیعی وجود دارد؛ داپتومایسین در محیط آزمایشگاهی دارای فعالیت باکتریسیدی است. رژیم‌های مؤثر گزارش شده شامل: نیتروفورانتوئین (برای عفونت دستگاه ادراری) و رژیم‌های بالقوه مؤثر برای باکتریمی شامل: داپتومایسین، لینزولید، و دالفوپریستین/کووینوپریستین هستند.

۱۱. اکینوکاندین‌ها: آنیدولافونژین، کاسپوفونژین، میکافونژین.

جدول ۲-۵۱ درمان تجربی ضدمیکروبی براساس محل عفونت

محل فرضی عفونت	پاتوژن‌های شایع	داروی انتخابی اول	داروهای جایگزین
اندوکاردیت باکتریایی			
حاد	استافیلوکوکوس طلایی	ونکومایسین + جنتامایسین	پنی‌سیلین مقاوم به پنی‌سیلیناز[1] + جنتامایسین
تحت حاد	استرپتوکوک ویریدانس، انتروکوک‌ها	پنی‌سیلین + جنتامایسین	ونکومایسین + جنتامایسین
آرتریت سپتیک			
کودکان	هموفیلوس آنفلوانزا استافیلوکوکوس اورئوس استرپتوکوک‌های بتاهمولیتیک	سفتریاکسون + ونکومایسین	ونکومایسین + آمپی‌سیلین سولباکتام یا ارتاپنم
بزرگسالان	استافیلوکوکوس اورئوس، انتروباکتریاسه	سفازولین	ونکومایسین + ارتاپنم یا کینولون
اوتیت میانی حاد ـ سینوزیت	هموفیلوس آنفلوانزا استرپتوکوک پنومونیه موروکسلا کاتارالیس	آموکسی‌سیلین	آموکسی‌سیلین ـ کلاویولانات سفوروکسیم اکستیل TMP-SMZ

جدول ۲-۵۱ درمان تجربی ضدمیکروبی براساس محل عفونت (ادامه)

محل فرضی عفونت	پاتوژن‌های شایع	داروی انتخابی اول	داروهای جایگزین
سلولیت	استافیلوکوک اورئوس استرپتوکوک‌های گروه A	پنی‌سیلین مقاوم به پنی‌سیلیناز سفالوسپورین (نسل اول[2])	ونکومایسین، کلیندامایسین، لینزولید، داپتومایسین
مننژیت			
نوزادان	استرپتوکوک‌های گروه B، اشریشیا کلی، لیستریا	آمپی‌سیلین + سفالوسپورین (نسل سوم)	آمپی‌سیلین + آمینوگلیکوزید کلرامفنیکل، مروپنم
کودکان	هموفیلوس آنفلوانزا، پنوموکوک‌ها، مننگوکوک	سفتریاکسون یا سفوکسیتین ± ونکومایسین[3]	کلرامفنیکل، مروپنم
بزرگسالان	پنوموکوک، مننگوکوک	سفتریاکسون، سفوتاکسیم	ونکومایسین + سفتریاکسون یا سفوتاکسیم[3]
پریتونیت به علت پارگی احشاء	کلی‌فرم‌ها، باکتریوئیدس فراژیلیس	مترونیدازول + سفالوسپورین (نسل سوم)، پیپراسیلین - تازوباکتام	کارباپنم، تیگ‌سیلین
پنومونی			
نوزادان	همانند مننژیت نوزاد		
کودکان	پنوموکوک، استافیلوکوک اورئوس هموفیلوس آنفولانزا	سفتریاکسون، سفوروکسیم سفوتاکسیم	آمپی‌سیلین ـ سولباکتام
بزرگسالان (اکتسابی از جامعه)	پنوموکوک، مایکوپلاسما لژیونلا، هموفیلوس آنفلوانزا، استافیلوکوک اورئوس، کلامیدیا پنومونیه، کلی‌فرم‌ها	**سرپایی:** ماکرولید[4]، آموکسی‌سیلین، تتراسیکلین **بستری:** ماکرولید[4] + سفوتاکسیم، سفتریاکسون، ارتاپنم یا آمپی‌سیلین	**سرپایی:** کینولون **بستری:** داکسی‌سیکلین + سفوتاکسیم، سفتریاکسون، ارتاپنم یا آمپی‌سیلین، کینولون تنفسی[5]
سپتی‌سمی[6]	با هر پاتوژنی ممکن است ایجاد شود.	ونکومایسین + سفالوسپورین (نسل سوم) یا پیپراسیلین/ تازوباکتام یا ایمی‌پنم یا مروپنم	
سپتی‌سمی C گرانولوسیتوپنی	با هر پاتوژنی ممکن است، ایجاد شود.	پنی‌سیلین ضدسومونایی + آمینوگلیکوزید سفتازیدیم، سفپیم، ایمی‌پنم یا مروپنم، اگر تب بیشتر از ۵ روز با درمان تجربی ادامه پیدا کند، افزودن یک درمان سیستمیک ضدقارچی نیز توصیه می‌شود.	

۱. زیرنویس ۹ از جدول ۱-۵۱ را ببینید.

۲. زیرنویس ۲ از جدول ۱-۵۱ را ببینید.

۳. زمانی که مظنون به مننژیت با پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین هستیم، درمان تجربی با این رژیم توصیه می‌شود.

۴. ممکن است از اریترومایسین، کلاریترومایسین یا آزیترومایسین (یک آزالید) استفاده شود.

۵. کینولون‌های مورد استفاده در درمان عفونت‌های پنوموکوکی عبارتند از: لووفلوکساسین، موکسی‌فلوکساسین و جمی‌فلوکساسین

۶. داروهای کمکی تعدیل‌کنندهٔ ایمنی از قبیل drotrecogin-alfa برای بیماران با سپسیس شدید قابل استفاده هستند.

حتی در صورت مواجه بودن با یک بیماری عفونی کلاسیک که از زمان اختراع تکنیک‌های مربوط به جداسازی ارگانیسم‌های عفونت‌زای عامل آن دهها سال می‌گذرد (مانند پنومونی پنوموکوکی، سل ریوی، فارنژیت استرپتوکوکی)، باز هم ممکن است حساسیت تکنیک استفاده شده در کشت برای تشخیص تمام موارد بیماری کافی نباشد.

راهنمای درمان ضدمیکروبی عفونت‌های ثابت شده

آزمایش حساسیت[1]

آزمایش پاتوژن‌های باکتریایی در محیط آزمایشگاه برای سنجش میزان حساسیت آنها به داروهای ضدمیکروبی (بەویژه به یک داروی ضدمیکروبی غیرسمی با طیف باریک) در تأیید حساس‌بودن آنها بسیار ارزشمند است. این آزمایش‌ها، غلظت داروی مورد نیاز مهار رشد ارگانیسم **(غلظت مهاری حداقل MIC) یا کشتن آن (غلظت باکتریسیدال حداقل (MBC))** را می‌سنجند. سپس نتایج این آزمون‌ها را می‌توان با غلظت‌های مشخص یک دارو در قسمت‌های مختلف بدن مرتبط نمود. در مورد بیشتر عفونت‌ها فقط MIC اندازه گرفته می‌شود، در حالی که در عفونت‌هایی که درمان باکتری‌سیدی برای ریشه‌کنی عفونت (مانند مننژیت، اندوکاردیت، سپسیس در میزبان گرانولوسیتوپنیک) انجام می‌شود، گاهی اندازه‌گیری MBC نیز مفید خواهد بود.

روش‌های سنجش تخصصی

A. روش سنجش بتا ـ لاکتاماز

برای برخی باکتری‌ها (مانند گونه‌های هموفیلوس) به غیر از تولید بتا ـ لاکتاماز، سایر الگوهای تعیین حساسیت سویه‌ها مشابه است. در این موارد، آزمایش‌های تعیین حساسیت وسیعی نیاز نیست و آزمایش مستقیم برای بتا ـ لاکتاماز با استفاده از سوبسترای رنگزای بتا ـ لاکتام (دیسک نیتروسفین)، می‌تواند جایگزین آن شود.

B. مطالعات سینرژیسم

مطالعهٔ اثرات سینرژیسم در محیط آزمایشگاه، نیز آزمایش‌هایی هستند که سعی در اندازه‌گیری برهمکنش‌های سینرژیک تکمیلی، متشابه، یا آنتاگونیستی داروها با هم دارند. به‌طور کلی این آزمون‌ها حالت استاندارد ندارند و نمی‌توان آنها را کاملاً با یک وضعیت بالینی خاص مرتبط کرد (برای جزئیات قسمت ترکیب داروهای ضدمیکروبی را ملاحظه کنید).

پایش پاسخ به درمان: طول دورهٔ درمان

پاسخ به درمان را می‌توان از راه بالینی یا با روش‌های میکروبیولوژیک مورد پایش قرار داد. کشت‌های انجام شده با نمونه‌های گرفته شده از نواحی دچار عفونت، سرانجام باید استریل باشند یا این‌که ریشه‌کن‌شدن پاتوژن را ثابت کنند. از این کشت‌ها می‌توان اثبات برگشت یا عود بیماری استفاده کرد. کشت‌های پیگیرانه نیز در تشخیص افزایش عفونت یا ظهور مقاومت مفید خواهند بود. از لحاظ بالینی تظاهرات سیستمیک عفونت (ضعف عمومی، تب، لکوسیتوز) باید برطرف شوند و پاسخ‌های بالینی باید بهبود پیدا کنند، (برای نمونه با برطرف‌شدن ارتشاحات در عکس رادیوگرافی یا کاهش هیپوکسمی در پنومونی).

طول مدت درمان قطعی تا زمان بهبود، به نوع پاتوژن، محل عفونت و فاکتورهای میزبان (افراد دارای ضعف ایمنی بیشتر به دوره‌های درمانی طولانی‌تر نیاز دارند) بستگی دارد. اطلاعات دقیق در مورد طول مدت درمان برای تعدادی از عفونت‌ها (مانند فارنژیت استرپتوکوکی، سیفیلیس، سوزاک، سل و مننژیت کریپتوکوکی) در دست است. در بسیاری شرایط دیگر، طول مدت درمان به صورت تجربی تعیین می‌شود. برای ریشه‌کنی عفونت‌های راجعه (مثلاً سینوزیت، عفونت‌های دستگاه ادرار)، معمولاً دوره‌های طولانی‌تری از درمان ضدمیکروبی یا مداخلهٔ جراحی مورد نیاز است.

شکست بالینی درمان ضدمیکروبی

زمانی که بیمار به درمان میکروبی تعیین شده با آزمایش‌های تعیین حساسیت در محیط آزمایشگاه، پاسخ بالینی یا میکروبیولوژیک مناسبی ندهد، باید برای تعیین علت شکست، آزمایش‌های سیستمیک انجام شود. اشتباه در آزمایش تعیین حساسیت به‌ندرت پیش می‌آید، امّا دوباره آزمایش‌های اولیه باید تکرار شوند. دوزدارو و جذب باید به دقت بررسی شود و به‌طور مستقیم با آزمایش روی سرم، شمارش تعداد قرص، یا نظارت مستقیم بر درمان کنترل شود.

اطلاعات بالینی باید برای بررسی مناسب‌بودن عملکرد سیستم ایمنی بیمار بازبینی شوند تا در غیر این صورت برای به

1- Susceptibility Testing

حداکثر رساندن آن اقدامی انجام شود. برای مثال آیا تعداد گرانولوسیت‌ها در بیمار کافی هستند و آیا در بیمار دارای عفونت با HIV، سوءتغذیه یا یک بدخیمی زمینه‌ای وجود دارد؟ وجود آبسه یا اجسام خارجی نیز باید مورد توجه باشد. بالاخره این که برای مشخص‌کردن وجود یک عفونت دیگر با یک پاتوژن دیگر یا بررسی این که آیا پاتوژن اصلی به دارو مقاومت پیدا کرده یا نه، کشت و آزمایش‌های حساسیت باید تکرار شوند.

فارماکودینامیک ضدمیکروبی

غلظت‌های دارو در طول مدت استفاده، رابطهٔ نزدیکی با اثر ضد میکروبی محل عفونت و هرگونه اثرات سمی آن دارند. عوامل فارماکودینامیکی شامل آزمایش حساسیت پاتوژن، اثر باکتریسیدی به جای اثر باکتریواستاتیکی، اثرات سینرژیسم، آنتاگونیسم و پس آنتی‌بیوتیکی دارو هستند. اطلاعات فارماکودینامیکی به همراه داشتن اطلاعات فارماکینتیک، در انتخاب دوزاژ بهینهٔ رژیم‌های ضدمیکروبی مؤثرند.

اثر باکتریواستاتیکی به جای فعالیت باکتریسیدی

داروهای ضدباکتری را می‌توان به دو گروه باکتریواستاتیک و باکتریسید تقسیم‌بندی کرد (جدول ۳-۵۱). برای داروهایی که در اصل باکتریواستاتیک هستند، غلظت‌های مهاری دارو بسیار کمتر از غلظت‌های باکتریسیدی دارو است. به‌طور عمومی، داروهای اثرگذار بر دیواره سلولی، باکتریسید هستند و داروهای مهارکنندهٔ سنتز پروتئین باکتریواستاتیک هستند.

دسته‌بندی داروها به دو گروه باکتریوسید و باکتریواستاتیک خود دارای محدودیت‌هایی است. برخی داروها که به‌عنوان باکتریواستاتیک در نظر گرفته می‌شوند، ممکن است روی برخی ارگانیسم‌ها اثر باکتریسیدی داشته باشند به عبارت دیگر انتروکوک‌ها با ونکومایسین، پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین به‌صورت تنها مهار می‌شوند، ولی نمی‌میرند.

در میزبان‌های دچار نقص ایمنی، داروهای باکتریسید و باکتریواستاتیک برای درمان بیشتر بیماری‌های عفونی معادل هم می‌باشند. داروهای باکتریسید در شرایطی که سیستم دفاع موضعی یا سیستمیک میزبان دارای نقص باشد، نسبت به عوامل باکتریواستاتیک ارجح هستند. برای درمان اندوکاردیت و سایر عفونت‌های داخل عروقی[1]، مننژیت‌ها و عفونت در بیماران سرطانی نوتروپنیک داروهای باکتریسید ضروری هستند.

عوامل باکتریسید را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد:

جدول ۳-۵۱ داروهای ضدمیکروبی باکتریسید و باکتریواستاتیک

عوامل باکتریسید	عوامل باکتریواستاتیک
آمینوگلیکوزیدها	کلرامفنیکول
باسیتراسین	کلیندامایسین
آنتی‌بیوتیک‌های بتا- لاکتام	اتامبوتول
داپتومایسین	ماکرولیدها
آنتی‌بیوتیک‌های گلیکوپپتیدی	نیتروفورانتوئین
ایزونیازید	نوویبوسین
کتولیدها	اکسازولیدینون‌ها
مترونیدازول	سولفون آمیدها
پلی‌میکسین‌ها	تتراسیکلین‌ها
پیرازینامید	تیگسیکلین
کینولون‌ها	تری‌متوپریم
ریفامپین	
استرپتوگرامین	

داروهایی که **کشندگی وابسته به غلظت**[2] ایجاد می‌کنند (مانند آمینوگلیکوزیدها و کینولون‌ها) و داروهایی که **کشندگی وابسته به زمان**[3] دارند (مانند بتا ـ لاکتام‌ها، ونکومایسین). برای داروهایی که خاصیت کشندگی آنها با غلظت ارتباط دارد، میزان و سرعت کشتن با افزایش غلظت‌های دارو، زیاد می‌شود. کشندگی وابسته به غلظت یکی از فاکتورهای فارماکودینامیکی است که سبب اثربخشی دوزدهی یک بار در روز آمینوگلیکوزیدها می‌شود.

برای داروهایی که کشندگی وابسته به زمان دارند و فاقد اثر پس آنتی‌بیوتیکی هستند، غلظت‌های دارو در تمام فواصل زمانی بین دوزها باید بالای MBC نگاه داشته شود.

اثر پس آنتی‌بیوتیکی[4]

سرکوب دائمی رشد باکتری پس از مدت زمان مشخصی از تماس با داروی ضدمیکروبی، اثر پس آنتی‌بیوتیکی (PAE) نامیده می‌شود. PAE، از لحاظ ریاضی به‌صورت زیر بیان می‌شود:

$$PAE = T - C$$

T زمان لازم در کشت محیط آزمایشگاه جهت به دو برابر رسیدن تعداد باکتری‌های زنده نسبت به تعداد باکتری‌های زنده موجود در کشت بلافاصله قبل از قطع دارو و C زمان مورد نیاز برای افزایش تعداد باکتری‌های زنده در یک کشت درمان نشده به

1- Endovascular
2- Concentration-dependent killing
3- Time-dependent killing 4- Postantibiotic effect

جدول ۴-۵۱ داروهای ضدباکتری با اثرات پس آنتی‌بیوتیکی ≤۱/۵ ساعت در محیط آزمایشگاه

عوامل ضدکوکسی‌های گرم مثبت	عوامل ضدباسیل‌های گرم منفی
آمینوگلیکوزیدها	آمینوگلیکوزیدها
کارباپنم‌ها	کارباپنم‌ها
سفالوسپورین‌ها	کلرامفنیکل
کلرامفنیکل	کینولون‌ها
کلیندامایسین	ریفامپین
داپتومایسین	تتراسیکلین‌ها
آنتی‌بیوتیک گلیکولیپیدی	تیگسیکلین
کتولیدها	
ماکرولیدها	
اکسازولیدینون‌ها	
پنی‌سیلین‌ها	
کینولون‌ها	
ریفامپین	
استرپتوگرامین	
سولفونامیدها	
تتراسیکلین‌ها	
تیگسیکلین	
تری‌متوپریم	

۱۰ برابر تعداد مشاهده شده بلافاصله پس از کامل‌شدن همان شیوهٔ استفاده شده روی کشت آزمایشی است. PAE بازتابی از زمان مورد نیاز برای بازگشت باکتری به مرحله رشد لگاریتمی است.

مکانیسم‌های احتمالی این اثر شامل موارد زیر است: (۱) برگشت آهسته باکتری به فاز رشد پس از آسیب غیرکشنده برگشت‌پذیر به ساختارهای سلولی، (۲) باقی‌ماندن دارو در محل اتصال یا فضای پری‌پلاسمی باکتری و (۳) نیاز به سنتز آنزیم‌های جدید قبل از شروع رشد. بیشتر عوامل ضدمیکروبی در محیط آزمایشگاه، PAEهایی بیش از ۱/۵ ساعت علیه کوکسی‌های گرم مثبت حساس (جدول ۴-۵۱) ایجاد می‌کنند. ضدمیکروب‌هایی که PAEهای مناسبی علیه باسیل‌هایی گرم منفی حساس ایجاد می‌کنند محدود به کارباپنم‌ها و عوامل مهارکنندهٔ سنتز پروتئین یا DNA هستند.

PAEها در بدن موجود زنده معمولاً خیلی طولانی‌تر از محیط آزمایشگاه است. این اثر ناشی از **تقویت اثر پس آنتی‌بیوتیکی با لکوسیت**[1] و قرارگرفتن باکتری در معرض غلظت‌های آنتی‌بیوتیکی زیر حد مهاری است. در واقع اثر بخش‌بودن دوزدهی یک بار در روز تا حدی به خاطر PAE است. آمینوگلیکوزیدها و کینولون‌ها، PAEهایی وابسته به غلظت ایجاد می‌کنند، بنابراین دوزهای بالاتر از آمینوگلیکوزید در یک وعده مصرف اثر باکتریسیدی بیشتر و PAEs طولانی‌تری ایجاد می‌کنند. تلفیق این اثرات فارماکودینامیک با هم، سبب مؤثر واقع‌شدن غلظت‌های سرمی آمینوگلیکوزیدی زیر حد MICs برای ارگانیسم هدف تا مدت زمان‌های طولانی‌تری می‌شود.

ملاحظات فارماکوکینتیک

شیوهٔ تجویز

بسیاری از داروهای ضدمیکروبی در حالت تجویز خوراکی یا تزریقی (مانند تتراسیکلین‌ها، تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، کینولون‌ها، کلرامفنیکل، مترونیدازول، کلیندامایسین، ریفامپین، لینزولید و فلوکونازول، ویژگی‌های فارماکوکینتیکی یکسانی دارند). در بیشتر موارد، درمان خوراکی این داروها، اثربخشی مشابه، هزینهٔ کمتر و دشواری‌های کمتری نسبت به نوع تزریقی دارند.

در شرایط زیر فرم تزریقی دارو ارجح است: (۱) برای بیمارانی با حال بسیار وخیم؛ (۲) بیماران مبتلا به اندوکاردیت یا منتژیت باکتریایی؛ (۳) بیمارانی که دچار تهوع، استفراغ، گاسترکتومی هستند، یا بیماری که جذب خوراکی را مختل می‌کند؛ و (۴) وقتی که عوامل ضدمیکروبی جذب خوراکی ضعیفی دارند.

شرایطی که فارماکوکینتیک ضدمیکروبی را تغییر می‌دهد

بسیاری از بیماری‌ها و شرایط فیزیولوژیکی سبب تغییر فارماکوکینتیک داروهای ضدمیکروبی می‌شوند. اختلال در عملکرد کلیه یا کبد می‌تواند سبب کاهش پاکسازی بسیاری از داروها شود. در جدول ۵-۵۱، فهرست داروهایی که در نارسایی کبد و کلیه باید تحت کاهش دوزاژ قرار بگیرند آمده است. شکست در کاهش دوزاژ داروهای ضدمیکروبی در چنین بیماری‌هایی می‌تواند سبب بروز عوارض نامطلوب شود. برعکس در بیمارانی که دچار سوختگی‌ها، سیستمیک فیبروزیس یا تروما شده‌اند، برخی داروها به افزایش دوزاژ نیاز پیدا می‌کنند. فارماکوکینتیک داروها همچنین در افراد پیر، باردار (فصل ۶۰ را ببینید) و نوزادان (فصل ۵۹ را ببینید) تغییر می‌کند.

1- Postantibiotic leukocyte enhancement

جدول ۵-۵۱ داروهای ضدمیکروبی که در موارد نقص عملکرد کلیه و کبد ممنوع هستند یا باید تحت کاهش دوزاژ قرار بگیرند

داروهای نیازمند تنظیم دوزاژ در نارسایی کلیه	موارد منع مصرف در نارسایی کلیه	داروهای نیازمند تنظیم دوزاژ در نارسایی کبد
آسیکلوویر، آمانتادین، آمینوگلیکوزیدها، آزترئونام، کارباپنم، سفالوسپورین‌ها[1]، کلاریترومایسین، کولیستین، سیکلوسرین، داپتومایسین، دیدانوزین، امتریستابین، اتامبوتول، اتیونامید، فام‌سیکلوویر، فلوکونازول، فلوسیتوزین، فوسکارنت، گان‌سیکلوویر، لامی‌وودین، پنی‌سیلین[2]، پلی‌میکسین B، پیرازینامید، کینولون‌ها[3]، ریفامپین، ریمانتادین، استاوودین، تلوانسین، تلبیوودین، تلیترومایسین، تنوفوویر، تریمتوپریم - سولفامتوکسازول، والاسیکلوویر، ونکومایسین، زیدوودین	سیدوفوویر، متنامین، نالیدیکسیک اسید، نیتروفورانتوئین، سولفونامیدها (طولانی‌اثر) تتراسیکلین‌ها[4]	آباکاویر، آتازاناویر، کاسپوفانجین، کلرامفنیکول، کلیندامایسین، اریترومایسین، فوس آمپرناویر، ایندیناویر، مترونیدازول، ریمانتادین، تیگسیکلین

۱. به‌جز سفوپرازون و سفتریاکسون
۲. به‌جز داکسی‌سیکلین و شاید مینوسیکلین
۳. به‌جز پنی‌سیلین‌های ضداستافیلوکوکی (مثلاً نفسیلین و دیکلوکسازین)

غلظت داروها در مایعات بدن

بیشتر داروهای ضدمیکروبی به خوبی در تمام بافت‌ها و مایعات بدن توزیع می‌شوند. البته مایع مغزی نخاعی یک استثناء است. بیشتر داروها به میزان قابل‌ملاحظه به داخل مننژ غیرملتهب نفوذ نمی‌کنند، امّا در زمان مننژیت غلظت بسیاری از عوامل ضدمیکروبی در مایع مغزی نخاعی افزایش می‌یابد (جدول ۶-۵۱).

جدول ۶-۵۱ نفوذپذیری برخی عوامل ضدباکتری خاص به مایع مغزی نخاعی (CSF)

داروی ضدمیکروبی	غلظت‌های CSF (مننژ غیرملتهب) به صورت درصد از غلظت سرم	غلظت‌های CSF (مننژ ملتهب) به صورت درصد از غلظت سرم
آمپی‌سیلین	۳-۲	۱۰۰-۲
آزترونام	۲	۵
سفپیم	۲-۰	۱۲-۴
سفوتاکسیم	۲۲/۵	۳۶-۲۷
سفتازیدیم	۰/۷	۴۰-۲۰
سفتریاکسون	۱/۶-۰/۸	۱۶
سفوروکسیم	۲۰	۸۸-۱۷
سیپروفلوکساسین	۲۷-۶	۳۷-۲۶
ایمی‌پنم	۳/۱	۴۱-۱۱
مروپنم	۷-۰	۵۲-۱
نفسیلین	۱۵-۲	۲۷-۵
پنی‌سیلین G	۲-۱	۱۸-۸
سولفامتوکسازول	۴۰	۴۷-۱۲
تریمتوپریم	<۴۱	۶۹-۱۲
ونکومایسین	۰	۵۳-۱

پایش[1] غلظت‌های سرمی داروهای ضدمیکروبی

در مورد بیشتر داروهای ضدمیکروبی رابطهٔ بین دوز و بازده درمانی به خوبی شناخته شده و در مورد اینها به پایش غلظت‌های سرمی نیازی نیست. برای قضاوت در مورد پایش روتین غلظت‌های سرم حتماً باید موارد زیر به اثبات رسیده باشند: (۱) رابطهٔ مستقیمی بین غلظت دارو و اثربخشی یا عوارض آن وجود داشته باشد؛ (۲) هنگام استفاده از دوزهای استاندارد، تغییرات غلظت سرمی قابل‌توجهی از دارو در بین بیماران مختلف دیده شود؛ (۳) تفاوت کمی بین غلظت‌های درمانی و سمی در سرم وجود داشته باشد؛ (۴) اندازه‌گیری اثربخشی یا عوارض بالینی دارو مشکل باشد یا نیاز به زمان زیادی داشته باشد؛ و (۵) یک روش سنجش قابل اطمینان برای این کار در دسترس باشد.

در طب بالینی، پایش غلظت‌های سرمی به‌طور روتین در

1- Monitoring

بیماران دریافت‌کنندهٔ آمینوگلیکوزیدها انجام می‌شود. همچنین با وجود فقدان شواهدی مبنی مفیدبودن یا نیاز به پایش در مورد غلظت‌های سرمی ونکومایسین، این عمل بسیار مرسوم است. مشخص شده که پایش غلظت سرمی فلوسیتوزین نیز وقتی که دوزاژ برای حفظ غلظت‌های پیک زیر ۱۰۰mcg/mL تنظیم شده باشد، در کاهش عوارض مؤثر است.

■ مدیریت سمیت داروهای ضدمیکروبی

گاهی لازم است که از بین چند دارو، یکی را جایگزین داروی دارای عوارض شدید در بیمار نماییم (جدول ۱-۵۱). اگرچه برای درمان برخی عفونت‌ها جایگزین مؤثری به‌عنوان داروی منتخب وجود ندارد. برای مثال در بیماران مبتلا به نوروسیفلیس که سابقهٔ آنافیلاکسی به پنی‌سیلین داشته‌اند، لازم است که حتماً قبل از تجویز آن آزمون پوستی و حساسیت‌زدایی انجام شود. بسیار مهم است که از هرگونه سابقهٔ حساسیت به داروها و عوارض جانبی آن در فرد مطلع باشیم. بیماری که دارای آلرژی ثابت شده به داروی ضدمیکروبی خاصی است، باید به همراه خود کارتی با مشخصات اسم دارو و توضیح در مورد واکنش بدنش نسبت به آن داشته باشد. مقاومت متقاطع بین پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها کمتر از ۱۰٪ است. سفالوسپورین‌ها را می‌توان برای بیمارانی که با مصرف پنی‌سیلین دچار بثورات ماکولوپاپولار می‌شوند، تجویز کرد، امّا باید از تجویز آن برای افراد دارای سابقهٔ واکنش‌های فوق حساسیتی سریع به پنی‌سیلین خودداری کرد. از سوی دیگر آزترئونام[1] با پنی‌سیلین واکنش متقاطع نداشته و می‌تواند با اطمینان برای بیماران دارای سابقهٔ آنافیلاکسی به پنی‌سیلین تجویز شود. در موارد واکنش‌های متوسط می‌توان با استفاده از داروهای کمکی یا کاهش دوزاژ، به درمان ادامه داد.

واکنش‌های نامطلوب به عوامل ضدمیکروبی در چندین گروه از افراد از جمله نوزادان، بیماران با ناراحتی گوارشی، بیماران مبتلا به نارسایی کلیه و ایدز بیشتر روی می‌دهد. تنظیم دوزاژ برای داروهای نوشته شده در جدول ۵-۵۱ برای جلوگیری از اثرات مضر جانبی در بیماران دارای نارسایی کلیه ضروری است. به علاوه چندین دارو برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیه ممنوع هستند، زیرا در اینها غلظت دارو افزایش یافته و عوارض جدی ایجاد می‌کند (جدول ۵-۵۱). برای بحث در مورد داروهای خاص فصل‌های بعدی را مطالعه کنید.

■ استفاده ترکیبی از داروهای ضدمیکروبی

دلایل استفاده از درمان ترکیبی با ضدمیکروب‌ها

بیشتر عفونت‌ها را باید با داروی ضدمیکروبی درمان کرد. اگرچه در برخی موارد استفاده از درمان ترکیبی توصیه می‌شود، امّا اغلب طی درمان بالینی از این نوع درمان استفاده می‌شود. استفادهٔ غیرضروری از ترکیب عوامل ضدمیکروبی سبب افزایش عوارض و هزینه‌ها می‌شود و حتی گاهی به علت اثرات آنتاگونیستی دو دارو، کارآیی درمان کم می‌شود. در صورت وجود یک یا تعداد بیشتری از موارد زیر، باید از درمان ترکیبی استفاده کرد:

۱. برای انجام درمان تجربی گسترده در بیماران با وضعیت وخیم
۲. برای درمان عفونت‌های ضدمیکروبی (مانند آبسه‌های شکمی که بیشتر به‌دلیل ترکیب ارگانیسم‌های گرم منفی هوازی و بی‌هوازی و آنتروکوک است). حالت ترکیبی باید بیشتر پاتوژن‌های شناخته شده یا مظنون در ایجاد بیماری را پوشش دهد و نیازی نیست که علیه تمام پاتوژن‌های ممکن اثر داشته باشد. وجود عوامل ضدمیکروبی با پوشش‌دهی ضدمیکروبی عالی (مانند ترکیبات مهارکنندهٔ بتا ـ لاکتاماز یا کارباپنم‌ها) نیاز به درمان ترکیبی را در طیفی از عفونت‌های چندمیکروبی برطرف کرده است.
۳. برای کاهش ظهور سویه‌های مقاوم. ارزش استفاده از درمان ترکیبی در این‌مورد به‌خوبی برای بیماری سل به اثبات رسیده است.
۴. برای کاهش عوارض وابسته به دوز با استفاده از دوزهای کاهش یافته یک یا چند ترکیب در رژیم دارویی. استفاده از فلوسیتوزین در ترکیب با آمفوتریسین B برای درمان مننژیت کریپتوکوکی در بیماران غیرمبتلا به ایدز امکان کاهش دوزاژ آمفوتریسین B را می‌دهد که نتیجهٔ آن کاهش سمیت کلیوی وابسته به آمفوتریسین B می‌باشد.
۵. برای افزایش اثرات مهاری یا کشندگی. این نوع کاربرد در پاراگراف‌های بعدی بررسی می‌شود.

سینرژیسم و آنتاگونیسم

اثر مهاری یا کشندگی دو یا چند داروی ضدمیکروبی با هم به‌طور

1- Aztreonam

چشمگیری بیشتر از اثر هر کدام از آنها به تنهایی است. به این اثر، سینرژیسم (هم‌افزایی) گفته می‌شود. اثر سینرژیسم سبب کاهش MIC یا MBC به میزان ۴ برابر یا حتی بیشتر برای هر دارو در حالت ترکیبی نسبت به حالت تنها می‌شود. آنتاگونیسم زمانی ایجاد می‌شود که اثرات مهاری یا کشندگی دو داروی ضدمیکروبی در حالت ترکیبی بسیار کمتر از حد مورد انتظار در حالت استفاده از هر دارو به تنهایی باشد.

مکانیسم اثر سینرژی

نیاز به تلفیق سینرژیک داروهای ضدمیکروبی به خوبی در درمان اندوکاردیت انتروکوکی ثابت شده است. فعالیت باکتریسیدی برای درمان بهینهٔ اندوکاردیت باکتریایی ضروری است. استفاده از پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین در ترکیب با جنتامایسین یا استرپتومایسین نسبت به درمان تک‌دارویی با پنی‌سیلین یا ونکومایسین نتایج بهتری در برداشته است. پنی‌سیلین و ونکومایسین هر کدام به تنهایی علیه ایزوله‌های انتروکوکی حساس، خاصیت باکتریواستاتیک دارند، اما اگر هر کدام از اینها با یک آمینوگلیکوزید، تجویز شوند، اثرات باکتریسیدی هم مشاهده می‌شود. افزودن جنتامایسین یا استرپتومایسین به پنی‌سیلین‌ها سبب کاهش طول مدت درمان مورد نیاز برای بیماران مبتلا به اندوکاردیت با استرپتوکوک ویریدانس می‌شود. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ترکیبات سینرژیکی ضدمیکروب‌ها در درمان عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی در بیماران نوتروپنیک تب‌دار مبتلا به سرطان و نیز درمان عفونت‌های ناشی از پسودوموناس آئروژینوزا مفید هستند.

تلفیقات ضدمیکروبی سینرژیتیک دیگری که مفیدتر از درمان با هر جزء به تنهایی است، نیز وجود دارند. تریمتوپریم - سولفامتوکسازول به خوبی سبب درمان برخی عفونت‌های باکتریایی و پنومونی ناشی از پنوموسیستیس ژیرووچی (کارینی) می‌شود.[1] مهارکننده‌های بتا - لاکتاماز سبب بازگشت فعالیت بتا لاکتام‌های قابل هیدرولیز و فعال علیه ارگانیسم‌هایی مانند استافیلوکوکوس اورئوس و باکتریوئید فراژیلیس می‌شوند. سه مکانیسم اصلی برای سینرژیسم داروهای ضدمیکروبی به اثبات رسیده است:

۱. **مسدودکردن (مهارکردن) مراحل متوالی چرخهٔ متابولیک:** تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول بهترین مثال شناخته شده از این مکانیسم است. (فصل ۴۶ را ببینید) مهار دو مرحلهٔ متوالی در مسیر اسید فولیک با این دارو سبب مهاربه نسبت کامل‌تر رشد باکتری نسبت به حالت استفاده تنها از هر کدام از این داروها می‌شود.

۲. **مهار غیر فعال‌سازی آنزیمی:** غیر فعال‌سازی آنزیمی آنتی‌بیوتیک‌های بتا - لاکتام مکانیسم مهمی برای مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها است. مهار بتا - لاکتاماز با داروهای مهارکنندهٔ بتا لاکتاماز، (مثلاً (سولباکتام) سبب سینرژیسم می‌شود.

۳. **تقویت جذب داروی ضدمیکروبی:** پنی‌سیلین‌ها و سایر داروهای فعال علیه دیوارهٔ سلولی می‌توانند جذب آمینوگلیکوزیدها در تعدادی از باکتری‌ها شامل استافیلوکوک‌ها، انتروکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها و پسودوموناس آئروژینوزا را افزایش دهند. انتروکوک‌ها به‌طور ذاتی و به علت وجود سدهای غیرقابل نفوذ به آمینوگلیکوزیدها مقاومند. به همین صورت، آمفوتریسین B نیز سبب افزایش جذب فلوسیتوزین توسط قارچ‌ها می‌شود.

مکانیسم اثر آنتاگونیسم

تعداد کمی از مثال‌های بالینی از آنتاگونیسم میکروبی وجود دارد. بارزترین مثال از این مورد در یک مطالعه روی بیماران مبتلا به منتژیت پنوموکوکی مشاهده شده است. در این مورد میزان مرگ در افرادی که تحت درمان با ترکیبی از پنی‌سیلین و کلرتتراسیکلین بوده‌اند ۷۹٪ و همین میزان در بیمارانی که تحت درمان تک دارویی (مونوتراپی) با پنی‌سیلین بوده‌اند، ۲۱٪ بوده است (مثالی از نخستین مکانیسم گفته شده در زیر آمده است).

وجود اثرات آنتاگونیستی در یک ترکیب مشخص از داروهای ضدمیکروبی مانعی برای استفاده از سایر برهمکنش‌های مفید بالقوهٔ این داروها نیست. برای مثال ممکن است ریفامپین اثر آنتاگونیستی روی پنی‌سیلین‌های ضداستافیلوکوکی یا ونکومایسین در درمان عفونت‌های استافیلوکوکی داشته باشد، امّا تجویز این ضدمیکروب‌ها می‌تواند از ایجاد مقاومت به ریفامپین جلوگیری کند.

عمده‌ترین مکانیسم‌های آنتاگونیست‌های داروهای آنتی میکروبی شامل:

۱. **مهار خاصیت کشندگی توسط داروهای استاتیک:** داروهای باکتریواستاتیک از قبیل تتراسیکلین‌ها و کلرامفنیکل، آنتاگونیست داروهای فعال علیه دیوارهٔ سلول هستند، زیرا داروهای فعال علیه دیوارهٔ سلولی برای عمل

1- Pneumocystis jiroveci (carinii)

P.carinii: یک ارگانیسم قارچی است که در انسان‌ها یافت می‌شود حیوانات را آلوده می‌کند و توسط داروهای ضد پروتوزئر درمان می‌شود. فصل ۵۲ را ملاحظه کنید.

خود به باکتری‌های فعال در حال رشد و تقسیم نیاز دارند.

۲. **القاء غیرفعال‌سازی آنزیمی:** برخی باسیل‌های گرم منفی از قبیل گونه‌های انتروباکتر، سودوموناس ـ آئروژینوزا، سراتیا مارسِسنس و سیتروباکتر فروندیی[1]، دارای بتا- لاکتامازهای القاپذیر هستند. آنتی‌بیوتیک‌های بتا- لاکتام از قبیل ایمی‌پنم، سفوکسیتین و آمپی‌سیلین، القاءکننده‌های قدرتمند تولید بتا- لاکتاماز هستند. اگر داروی القاءکننده با بتا- لاکتام ذاتاً فعال امّا قابل هیدرولیز، مانند پیپراسیلین ترکیب شود، ممکن است اثرات آنتاگونیستی دیده شود.

■ پروفیلاکسی ضدمیکروبی

در بسیاری از شرایط استفاده از داروهای ضدمیکروبی برای جلوگیری از عفونت‌ها مؤثر است. از پروفیلاکسی ضدمیکروبی باید در مواردی استفاده کرد که اثربخشی آن اثبات شده و منافع آن از خطرات پروفیلاکسی بیشتر باشد. پروفیلاکسی‌های ضدمیکروبی را می‌توان به دو گروه پروفیلاکسی‌های جراحی و غیر جراحی طبقه‌بندی نمود.

پروفیلاکسی‌های جراحی

عفونت زخم‌های جراحی، بخش عمده‌ای از گروه عفونت‌های بیمارستانی را تشکیل می‌دهند. هزینه سالانه عفونت‌های زخم‌های جراحی در ایالات متحده حدود ۱/۵ میلیارد دلار برآورد می‌شود.

اساس پروفیلاکسی‌های ضدمیکروبی توصیه شده معیارهای طبقه‌بندی زخم با NRC است. برطبق این معیارها ۴ گروه زخم وجود دارد (کادر بالا را ببینید).

مطالعه کارایی کنترل عفونت بیمارستانی (SENIC) چهار عامل خطر مستقل را برای عفونت‌های زخم پس از عمل جراحی شناسایی نمود: جراحی شکم، جراحی که بیش از ۲ ساعت به‌طول بینجامد، زخم آلوده یا کثیف و حداقل سه تشخیص طبی. بیمارانی که حداقل دو عامل خطر SENIC را دارند و تحت روش‌های جراحی تمیز بوده‌اند با خطر بالای ایجاد عفونت زخم جراحی روبرو هستند و باید پیشگیری آنتی‌بیوتیکی دریافت کنند.

آن دسته از جراحی‌هایی که به‌ضرورت باید برای آنها از پروفیلاکسی‌های میکروبی استفاده کرد، شامل جراحی‌های آلوده و تمیز آلوده، بعضی جراحی‌هایی که در آن عفونت پس از عمل مرگبار است، مانند جراحی قلب باز، جراحی‌های تمیز که برای قراردادن پروتز انجام می‌شوند و نیز هر جراحی که روی میزبان دچار ضعف ایمنی انجام می‌شود، است. پروفیلاکسی میکروبی در واقع جهت اعمال جراحی به‌کار برده می‌شود که خطر عفونت به میزان بالا تهدیدکنندهٔ محل جراحی باشد یا جراحی، آلودگی باکتریایی زیادی را موجب شود.

اصول عمومی پروفیلاکسی‌های ضدمیکروبی جراحی شامل موارد زیر است:

۱. آنتی‌بیوتیک مورد استفاده باید علیه پاتوژن‌های شایع زخم‌های جراحی فعال باشد و از پوشش ضدمیکروبی وسیع باید خودداری نمود.
۲. در کارآزمایی‌های بالینی باید اثربخشی آنتی‌بیوتیک مورد نظر به اثبات رسیده باشد.
۳. آنتی‌بیوتیک باید حتماً در زمان انجام برش جراحی بتواند غلظت‌هایی بالاتر از MIC را علیه پاتوژن‌های مورد نظر ایجاد کند.
۴. کوتاه‌ترین دورهٔ ممکن درمان یک داروی ضدمیکروبی استفاده شود. مؤثرترین و کم عارضه‌ترین آنتی‌بیوتیک به‌کار برده شود.
۵. آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف جدیدتر را حتی‌الامکان باید برای درمان با عفونت‌های مقاوم نگه داشته شوند.
۶. اگر تمام فاکتورهای دیگر با هم مساوی هستند، کم هزینه‌ترین آنتی‌بیوتیک استفاده شود.

انتخاب و تجویز دقیق پروفیلاکسی‌های ضدمیکروبی بسیار با اهمیت است. موارد مصرف رایج پروفیلاکسی‌های جراحی در جدول ۷-۵۱ آمده است. سفازولین داروی پروفیلاکتیک برگزیده‌ای برای جراحی‌های سروگردن، گوارشی، مسیر صفراوی، مامایی و نیز جراحی‌های تمیز است. الگوهای عفونت موضعی زخم باید برای انتخاب پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی در نظر گرفته شود. در بیمارستان‌هایی که میزان سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به نفسیلین یا عفونت‌های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس در آنها بیشتر است، باید به جای سفازولین، ونکومایسین استفاده شود. قبل از انجام برش جراحی و در طول عمل باید غلظت‌های کافی از آنتی‌بیوتیک در موضع جراحی وجود داشته باشد و دوزدهی ابتدایی به وسعت توزیع، سطوح حداکثری، کلیرانس، اتصال به پروتئین و فراهمی‌زیستی آنتی‌بیوتیک بستگی دارد. داروهای تزریقی باید در فاصلهٔ ۶۰ دقیقه قبل از شروع برش جراحی استفاده شوند. در عمل سزارین آنتی‌بیوتیک پس از عمل کلامپ‌کردن بند ناف به کار برده

1- Citrobacterfreundii

جدول ۷-۵۱ توصیه‌هایی برای پروفیلاکسی‌های ضدمیکروبی جراحی

نوع عمل	پاتوژن‌های شایع	داروی انتخابی
قلب (با استرنوتومی میانی)	استافیلوکوک‌ها، باکتری‌های میله‌ای گرم ـ منفی روده‌ای	سفازولین
غیر قلبی ـ قفسه صدری	استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها، باکتری‌های میله‌ای گرم منفی	سفازولین
عروقی (شکمی و اندام‌های تحتانی پایین)	استافیلوکوک‌ها، باکتری‌های میله‌ای گرم ـ منفی روده	سفازولین
جراحی اعصاب (کرانیوتومی)	استافیلوکوک‌ها	سفازولین
ارتوپدی (همراه با نصب اجسام سخت)	استافیلوکوک‌ها	سفازولین
سروگردن (با دخول به اوروفارنکس)	استافیلوکوکوس اورئوس، فلور دهان	سفازولین + مترونیدازول
معده و دوازدهه	استافیلوکوکوس اورئوس فلور دهان، باکتری‌های میله‌ای گرم منفی روده	سفازولین
مسیر صفراوی	استافیلوکوکوس فلور دهان، باکتری‌های میله‌ای گرم منفی روده	سفازولین
کلورکتال (جراحی انتخابی)	باکتری‌های میله‌ای گرم منفی روده، بی‌هوازی‌ها	اریترومایسین خوراکی به اضافه نئومایسین[1]
کلورکتال (جراحی اورژانسی یا انسداد)	باکتری‌های میله‌ای گرم منفی روده، بی‌هوازی‌ها	سفوکسیتین، سفوتتان، ارتاپنم، یا سفازولین + مترونیدازول
برداشت آپاندیس (آپاندکتومی)، سوراخ نشده	باکتری‌های میله‌ای گرم منفی روده، بی‌هوازی‌ها	سفوکسیتین، سفوتتان یا سفازولین + مترونیدازول
هیسترکتومی (برداشت رحم)	باکتری‌های میله‌ای گرم منفی، بی‌هوازی‌ها، انتروکوک‌ها، استرپتوکوک‌های گروه B	سفازولین، سفوتتان یا سفوکسیتین
جراحی سزارین	باکتری‌های میله گرم، منفی، بی‌هوازی‌ها انتروکوک‌ها، استرپتوکوک‌های گروه B	سفازولین

۱. همراه با آماده‌سازی مکانیکی روده

اصول طبقه‌بندی زخم‌ها توسط انجمن ملی تحقیقات (NRC)[1]

(زخم) تمیز[2]: عمل جراحی انتخابی روی یک عضو که معمولاً هم به صورت بسته انجام می‌شود، دستگاه‌های تنفسی، گوارشی، صفراوی، ادراری تناسلی یا مسیر دهانی ـ حلقی دست نخورده می‌مانند، هیچ التهاب حاد و هیچ شکستگی در این نوع جراحی ایجاد نمی‌شود. میزان عفونت کمتر از ۲٪ خواهد بود.

تمیز آلوده[3]شده: یک مورد فوری یا اورژانسی که در هر صورت تمیز است. شامل بازکردن انتخابی و کنترل شدهٔ مسیرهای تنفسی، گوارشی، صفراوی یا دهانی حلقی می‌باشد. احتمال آلودگی با مواد دفعی اندام‌ها یا شکستگی حداقل است. احتمال عفونت کمتر از ۱۰٪ است.

آلوده[4]: شامل التهاب غیرچرکی حاد است و احتمال شکستگی یا آلودگی با مواد دفعی اندام‌های توخالی زیاد است، در آن ترومای نفوذکننده با طول مدت کمتر از ۴ ساعت، زخم‌های باز مزمن که باید ترمیم شوند یا مورد پیوند قرار گیرند، دیده می‌شود. احتمال بروز عفونت ۲۰٪ است.

کثیف[5]: همراه با آبسه یا چرک است. قبل از جراحی در مسیرهای تنفسی، گوارشی، صفراوی، یا دهانی حلقی سوراخ ایجاد شده است. ترومای نفوذکننده‌ای با طول مدت بیشتر از ۴ ساعت وجود دارد. انتظار بروز عفونت بیش از ۴۰٪ است.

1- National research council
2- Clean
3- Clean contaminated
4- Contaminated
5- Dirty

جدول ۸-۵۱ توصیه‌هایی برای پروفیلاکسی‌های ضدمیکروبی غیرجراحی

عفونتی که باید از آن جلوگیری شود	اندیکاسیون‌ها	داروی انتخابی	اثربخشی
سیاه زخم	تماس مشکوک	سیپروفلوکساسین یا داکسی‌سیکلین	مؤثر فرض شده است.
وبا	تماس نزدیک با یک بیمار	تتراسیکلین	مؤثر فرض شده است.
دیفتری	تماس با افراد غیرمصون (ایمن نشده)	پنی‌سیلین یا اریترومایسین	مؤثر فرض شده است.
اندوکاردیت	جراحی دندان، دهان یا ناحیهٔ فوقانی مسیر تنفسی[1] در بیماران در معرض خطر[2]	آموکسی‌سیلین یا کلیندامایسین	مؤثر فرض شده است.
هرپس سیمپلکس تناسلی	عفونت راجعه (≥۴ مورد در هر سال)	آسیکلوویر	عالی
عفونت با هرپس سیمپلکس پرینه‌ای نوع ۲	مادران دچار عفونت اولیه با HSV یا HSV تناسلی راجعهٔ مکرر	آسیکلوویر	مؤثر فرض شده است.
عفونت استرپتوکوکی با گروه B (GBS)	مادرانی که دچار کلونیزاسیون سرویکال یا واژینال GBS هستند و نوزادان آنها شامل یک یا تعداد بیشتری از موارد زیر هستند: a) زایمان یا پارگی پردهٔ زایمان قبل از هفته ۳۷ بارداری b) پارگی پرده زایمان به مدت طولانی (۱۲ ساعت) c) تب مادر در طول زایمان d) سابقهٔ باکتریوری در طول بارداری آمپی‌سیلین یا پنی‌سیلین e) مادرانی که سابقهٔ زاییدن نوزادی با بیماری GBS اولیه داشته‌اند یا خود باکتریوری استرپتوکوکی در طول بارداری داشته‌اند.	آمپی‌سیلین یا پنی‌سیلین	عالی
عفونت با هموفیلوس آنفلوانزا نوع B	تماس نزدیک با بچه‌هایی که کاملاً ایمن نشده‌اند (۴۸ ماه >)	ریفامپین	عالی
عفونت با HIV	کارکنان سیستم بهداشتی که در معرض تماس با خون در اثر جراحت با سرسوزن هستند.	تنوفوویر/ امتری‌سیتابین ± ورالتگراویر	خوب
آنفلوانزا A و B	سالمندان غیرواکسینه، میزبان‌های دچار نقص ایمنی و کارکنان سیستم بهداشتی در طول زمان شیوع بیماری	اُسل‌تامی‌ویر	خوب
مالاریا	مسافرت به نواحی اندمیک بیمای مالاریای حساس به کلروکین	کلروکین	عالی
	مسافرت به نواحی اندمیک بیماری مالاریا مقاوم به کلروکین	مفلوکین، داکسی‌سایکلین یا آتواکون و پروگوانیل	عالی
عفونت مننگوکوکی	تماس نزدیک با یک بیمار	ریفامپین، سیپروفلوکساسین یا سفتریاکسون	عالی
مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس	بیماران مبتلا به عفونت HIV با شمارش ۷۵µL>CD4	آزیترومایسین، کلاریترومایسین یا ریفابوتین	عالی
اوتیت میانی	عفونت راجعه	آموکسی‌سیلین	خوب
سیاه سرفه	تماس نزدیک با یک بیمار	آزیترومایسین	عالی
طاعون	تماس نزدیک با یک بیمار	تتراسیکلین	مؤثر فرض شده است.

جدول ۸-۵۱ توصیه‌هایی برای پروفیلاکسی‌های ضدمیکروبی غیرجراحی (ادامه)

عفونتی که باید از آن جلوگیری شود	اندیکاسیون‌ها	داروی انتخابی	اثربخشی
پنوموکوکسمی	بچه‌های مبتلا به آنمی سلول داسی یا بچه‌های بدون طحال (asplenia)	پنی‌سیلین	عالی
پنومونی ناشی از پنوموسیستیس ژیرووسی (PCP)	بیماران در معرض خطر بالا (مثل بیماری‌های ایدز، لوسمی، بیماران تحت پیوند عضو)	تری متوپریم - سولفامتوکسازول، داپسون یا آتوواکون	عالی
تب روماتیسمی	سابقه تب روماتیسمی یا روماتیسم قلبی شناخته شده	بنزاتین پنی‌سیلین	عالی
توکسوپلاسموز	بیماران مبتلا به ایدز که در بدن خود، آنتی‌بادی IgG مشابه IgG توکسوپلاسما دارند و شمارش CD4<۱۰۰μL است.	تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول	خوب
سل	افرادی که تست پوستی سل در آنها مثبت بوده و یک یا تعداد بیشتری از موارد زیر را شامل می‌شوند: a) عفونت HIV، b) تماس‌های نزدیک با بیمار مسلول تازه تشخیص داده شده c) تغییر جواب آزمون پوستی در زمان اخیر d) شرایط پزشکی که خطر بروز سل در آن افزایش می‌یابد. e) سن ۳۵<	ایزونیازید، ریفامپین یا ایزونیازید + ریفاپنتین	عالی
عفونت‌های ادراری	عفونت راجعه	تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول	عالی

۱. پروفیلاکسی‌ها برای موارد زیر توصیه می‌شوند: اعمال دندان‌پزشکی که دستکاری بافت‌های لثه‌ای را درگیر می‌کنند یا ناحیه پری‌آپیکال دندان یا سوراخ‌کردن غشاء مخاطی دهان، اعمال تهاجمی دستگاه تنفس شامل برش یا بیوپسی غشاء تنفسی مانند برداشت لوزه‌ها یا آدنوئید.
۲. پروفیلاکسی باید در کسانی با این فاکتورهای خطر مورد توجه قرار گیرد. دریچه‌های مصنوعی قلب اندوکاردیت‌های باکتریایی قبلی، بدشکلی‌های مادرزادی قلب، بیمار پیوند قلب که به سمت بیماری دریچه‌ای قلب می‌روند.
۳. درمان رتروویروسی بسیار فعال، سایت www.hivatis.org/forupdatedguidlines. را ببینید.

می‌شود. اگر داروهای وسیع‌العمل مانند سفوکسیتین استفاده می‌شوند، در صورت ادامه داشتن عمل بیشتر از ۶-۲ ساعت، دوزهای دارو باید تکرار شود. پروفیلاکسی‌های تک‌دوزی برای بیشتر اعمال جراحی مفید هستند و سبب کاهش عوارض و مقاومت ضدمیکروبی می‌شوند.

تجویز نامناسب پروفیلاکسی‌های ضدمیکروبی سبب افزایش عفونت زخم جراحی می‌شود. اشتباهات رایج در پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی شامل انتخاب آنتی‌بیوتیک اشتباه، تجویز بسیار زود یا دیر نخستین دوز، عدم تکرار دوز در طول جراحی‌های طولانی، بیش از حد شدن طول مدت پروفیلاکسی و استفادهٔ ناصحیح آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌باشد.

پروفیلاکسی غیرجراحی

این پروفیلاکسی شامل تجویز عوامل ضدمیکروبی برای جلوگیری از کلونیزاسیون یا یک عفونت بدون نشانه و همین طور تجویز داروها به دنبال کلونیزاسیون یا تلقیح پاتوژن‌ها قبل از بروز بیماری است. پروفیلاکسی‌های غیرجراحی برای افرادی که خطر بالای تماس با پاتوژن‌های مهاجم آنها را تهدید می‌کند یا در بیمارانی که به علت وجود یک بیماری زمینه‌ای (مانند میزبان‌های دچار نقص ایمنی) ریسک بالایی برای بروز عفونت دارند، توصیه می‌شود. پروفیلاکسی‌ها در صورتی که علیه ارگانیسم‌های حساس به عوامل ضدمیکروبی قابل پیش‌بینی به کار روند، بیشترین سودمندی را خواهند داشت. موارد رایج استفاده و داروهای مورد نیاز جهت پروفیلاکسی‌های غیرجراحی در جدول ۸-۵۱ فهرست شده است.

پاسخ مورد مطالعه

محتمل‌ترین تشخیص در این بیمار مننژیت ناشی از استرپتوکوک پنومونیه، شایعترین دلیل باکتریایی مننژیت نزد بزرگسالان، است. دیگر اتیولوژی‌های میکروبی شامل: نایسریا مننژیتیدیس، لیستریا مونوسیتوژن، و باسیل‌های گَرم منفی روده‌ای، می‌باشد. به‌کارگیری داروهای ضدمیکروبی وریدی در ارگانیسم‌های حساس بالینی در دوره انتظار تا پاسخ کشت آغاز شود. به‌علاوه استفاده از دگزامتازون در ترکیب با درمان آنتی‌میکروبیال مناسب، در بزرگسالان با مننژیت پنوموکوکی، مرگ‌ومیر را کاهش داده است.

فصل

۵۲ داروهای ضد پروتوزئر

مطالعه مورد

دختر ۵ ساله آمریکایی با سابقه یک هفته لرز متناوب، تب و تعریق مراجعه کرده است. او پس از ترک ایالات متحده برای اولین بار و گذراندن ۳ هفته با پدر و مادربزرگش در نیجریه، دو هفته پیش به آمریکا برگشته است. او تمام برنامه ایمن‌سازی استاندارد زمان کودکی را دریافت کرده است، ولی از آنجایی که والدینش بدون هیچ عواقب پزشکی، بارها به وطن خود نیجریه مراجعت کرده‌اند، او هم برای این مسافرت هیچ ایمن‌سازی اضافی دریافت نکرده بود. سه روز پیش کودک در یک کلینیک سرپایی ویزیت شده و تشخیص سندرم ویروسی برای وی داده شده است. معاینات نشانگر کودکی بیحال، با درجه حرارت 39/8°C (103/6°F) و اسپلنومگالی است. وی راش پوستی یا لنفادنوپاتی ندارد. آزمایش‌های اولیه برای هماتوکریت ۲۹/۸٪ و پلاکت 45000/mm^3 کراتینین (220 µmoL/L) 2/5 mg/dL قابل توجه بوده و نشان‌دهنده افزایش خفیف بیلی‌روبین و ترانس‌آمینازها است. اسمیر خون، اشکال حلقه‌ای پلاسمودیوم فالسیپاروم را در ۱/۵٪ انگل‌های خون را نشان می‌دهد. چه درمانی باید آغاز گردد؟

■ مالاریا

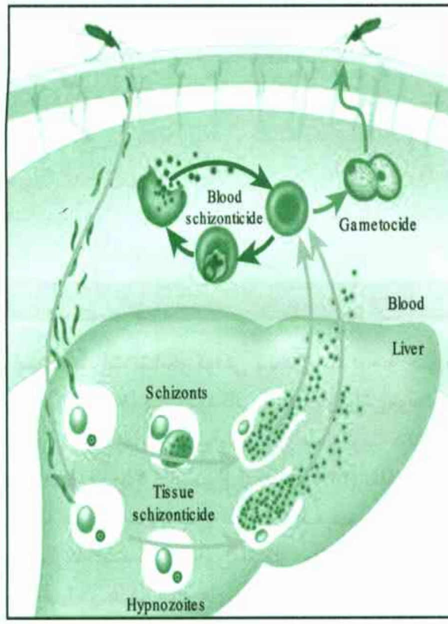
مهمترین بیماری انگلی در انسان است و سبب صدها میلیون بیماری در هر سال می‌شود. چهار گونه از پلاسمودیوم‌ها می‌توانند در انسان مالاریا ایجاد کنند: پلاسمودیوم فالسیپاروم[1]، پلاسمودیوم ویواکس[2]، پلاسمودیوم مالاریه[3] و پلاسمودیوم اواله[4]. یک گونهٔ پنجم، پلاسمودیوم نولسی، ابتدا یک بیماریزا در میمون‌ها بود، ولی به تازگی تشخیص داده شده که در آسیا باعث ناخوشی، شامل بیماری شدید انسان، می‌شود. گرچه تمام این گونه‌ها می‌توانند سبب بیماری مالاریا شوند، اما تقریباً تمام عوارض جدی و موارد مرگ با پلاسمودیوم فالسی‌پوروم اتفاق می‌افتد. مقاومت دارویی مشکل مهم پزشکی در مورد این انگل و بیش از بقیه در مورد پلاسمودیوم فالسیپاروم، محسوب می‌شود.

چرخه حیات انگل

در شروع عفونت، پشهٔ آنوفل اسپروزوئیت‌های پلاسمودیوم را به انسان تزریق می‌کند (شکل ۱-۵۲). اسپروزوئیت‌های در حال گردش به سرعت به سلول‌های کبدی حمله کرده و شیزونت‌های[5] بافتی که در مرحله خارج اریتروسیتی هستند در کبد بالغ می‌شوند. سپس مروزوئیت‌ها از کبد آزاد و به اریتروسیت‌ها حمله می‌کنند. تنها انگل‌های اریتروسیتی می‌توانند از لحاظ بالینی بیماری ایجاد کنند. تکرار این چرخه سبب عفونی‌شدن تعداد زیادی از اریتروسیت‌ها و تشدید بیماری می‌شود. مرحله جنسی گامتوسیتی نیز در اریتروسیت‌ها و قبل از ورود این گامتوسیت‌ها به داخل بدن پشه (جائی که گامتوسیت‌ها به اسپوروزئیت‌های عفونت‌زا بدل می‌شوند) تکمیل می‌شود.

در عفونت ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم و پلاسمودیوم مالاریه، تنها یک حفره حمله به سلول‌های کبدی و تکثیر اتفاق می‌افتد و به طور همزمان و در کمتر از ۴ هفته کبد دچار عفونت می‌شود. بنابراین درمان حذف انگل‌های اریتروسیتی، سبب بهبود این عفونت‌ها می‌شود. در مورد عفونت با پلاسمودیوم ویواکس و

1- Pladmodium falciparum
2- P vivax
3- P malariae
4- P ovale
5- Schizont



شکل ۱-۵۲. چرخهٔ زندگی انگل‌های مالاریا. فقط مرحله اریتروسیتی غیرجنسی عفونت موجب مالاریا بالینی می‌شود. تمام درمان‌ها ضد مالاریا مؤثر کشندهٔ شیزونت‌های خون هستند که این مرحله را می‌کشند.

پلاسمودیوم او اله، مرحله کبدی نهفته‌ای به نام هیپنوزوئیت[1] وجود دارد که با بیشتر داروها از بین نمی‌رود، بنابراین پس از درمان انگل‌های اریتروسیتی ممکن است عفونت دوباره عود کند. برای درمان چنین عفونت‌هایی هر دو نوع انگل‌های کبدی و اریتروسیتی باید نابود شوند و معمولاً بایستی دو یا چند دارو را مصرف نمود.

طبقه‌بندی دارویی

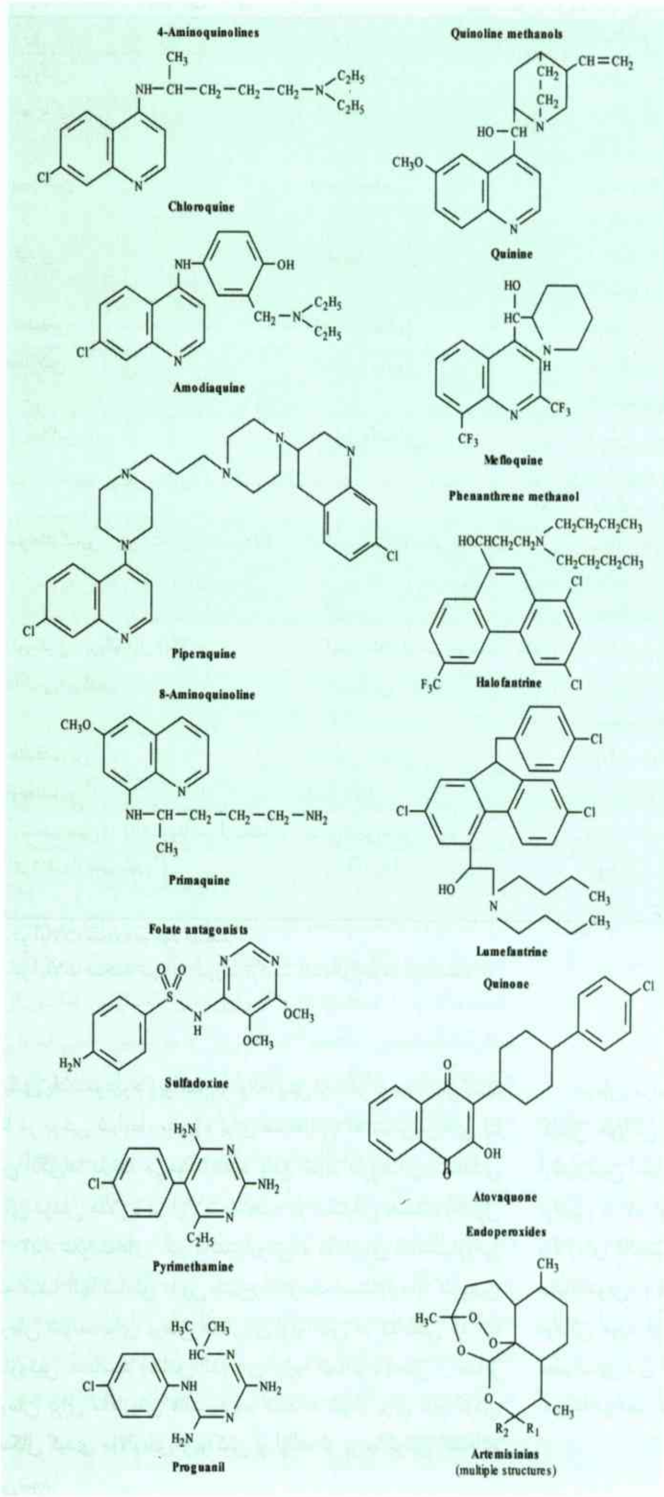
چندین طبقه‌بندی برای داروهای ضدمالاریا وجود دارد (جدول ۱-۵۲، شکل ۲-۵۲). داروهایی که سبب حذف اشکال کبدی نهفته یا در حال رشد می‌شوند، **شیزونتیسیدهای بافتی**[2] نامیده می‌شوند. آنهایی که روی انگل‌های اریتروسیتی تأثیر می‌گذارند، **شیزونتیسیدهای خونی**[3] و آن دسته که انگل‌ها را در مرحلهٔ جنسی می‌کشند و از انتقال آنها به پشه جلوگیری می‌کنند، گامتوسید[4] نامیده می‌شوند. هیچ یک از داروهای موجود نمی‌توانند درمان ریشه‌کنی[5] اطمینان‌بخشی داشته باشند، به این معنی که نمی‌توانند سبب ریشه‌کنی هر دو مرحلهٔ کبدی و اریتروسیتی با هم شوند. تعداد کمی از داروهای موجود دارای خاصیت پروفیلاکتیک و توانایی جلوگیری از بروز عفونت اریتروسیتی هستند. به هر حال تمام داروهای مؤثر مورد استفاده در دارو درمانی سبب مرگ انگل‌های اریتروسیتی قبل از افزایش به میزان لازم برای ایجاد بیماری بالینی خواهند شد.

کموپروفیلاکسی‌ها و درمان

برای جلوگیری از بروز مالاریا و آموزش آن به افراد، بهتر است، بیش از همه، راه‌های جلوگیری از نیش پشه (با استفاده از پشه‌بند، حشره‌کش‌ها و مواد دورکنندهٔ حشرات) موردتوجه قرار گیرند، زیرا مقاومت‌های چنددارویی روز به‌روز در انگل‌ها در حال افزایش است و هیچ رژیم درمانی کاملاً پیشگیرانه برای این بیماری نیز وجود ندارد. توصیه‌های اخیر مراکز جلوگیری و کنترل بیماری (CDC)[6]، نیز شامل استفاده از کلروکین برای پیشگیری دارویی در تعدادی از مناطق آلوده با گونه‌های مالاریای حساس به کلروکین (بیشتر کارائیب و آمریکای مرکزی در غرب کانال پاناما)، مفلوکین یا مالارون برای بیشتر مناطق مالاریاخیز و داکسی‌سیکلین برای مناطقی که در آنجا شیوع مالاریای فالسیپاروم مقاوم به چنددارو بسیار زیاد است (بیشتر مناطق وسیعی از تایلند) است (جدول ۲-۵۲). به‌طور مرتب توصیه‌های CDC (تلفن: ۷۷۸۸-۴۸۸-۷۷۰ و سایت http://www.cdc.gov/travel) باید درنظر گرفته شوند، زیرا ممکن است در پاسخ به تغییرات الگوهای مقاومت و ظهور داروهای جدید، این توصیه‌ها نیز تغییر کنند. در برخی شرایط، شاید بهتر باشد تا مسافران یک بستهٔ از داروهای مناسب را با خود حمل کرده و در صورت بروز بیماری همراه با تب در صورت نبود امکانات معاینهٔ پزشکی از آن استفاده کنند. رژیم‌های دارویی برای خوددرمانی شامل درمان‌های ترکیبی جدید بر پایه آرتمیزینین (ادامه را ببینید)، که به‌طور گسترده در همه جای دنیا در دسترس هستند، (و در موارد کوآرتم* در ایالات متحده آمریکا) شامل مالارون**، مفلوکین و کینین هستند. بیشتر منابع، کموپروفیلاکسی روتین با پریماکین را برای ریشه‌کنی مراحل

1- Hypnoziite
2- Tissue schizonticides
3- Tissue schizonticides
4- Gametocides
5- Radical cure
6- Centers for disease contral and orevention

* کوآرتم ترکیبی نسبی از آرتمترومفناترین است.
** مالارون ترکیبی نسبی از آتوواکون به‌علاوه پروگوانیل است.



شکل ۲-۵۲. فرمول‌های ساختاری داروهای ضد مالاریا.

جدول ۱-۵۲ داروهای اصلی ضدمالاریا

دارو	گروه	استفاده
کلروکین	۴- آمینوکینولین	درمان و پیشگیری دارویی عفونت با انگل‌های حساس
آمودیاکین[۱]	۴- آمینوکینولین	درمان عفونت با برخی سویه‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاوم به کلروکین و در ترکیب ثابت با آرتزونات
پیپراکین[۱]	بیس‌کینولین	درمان عفونت پلاسمودیوم فالسیپاروم در ترکیب ثابت با دی‌هیدروآرتمیزینین
کینین	کینولین متانول	درمان خوراکی و داخل وریدی[۱] عفونت‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم
کینیدین	کینولین متانول	درمان وریدی عفونت‌های شدید با پلاسمودیوم فالسیپاروم
مفلوکین	کینولین متانول	پیشگیری دارویی و درمان عفونت‌های ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم
پریماکین	۸- آمینوکینولین	درمان ریشه‌کنی و پیشگیری‌های دارویی انتهایی عفونت‌های ناشی از پلاسمودیوم اواله و ویواکس پروفیلاکسی دارویی جایگزین برای تمام گونه‌ها
سولفادوکسین ـ پریمتامین (فانسیدار)	ترکیب آنتاگونیستی فولات	درمان عفونت‌های ناشی از برخی پلاسمودیوم فالسیپاروم‌های مقاوم به کلروکین شامل ترکیب با آرتزونان؛ درمان پیشگیری‌کنندهٔ متناوب در مناطق آندمیک
آتوواکون ـ پروگوانیل (مالارون)	ترکیب آنتاگونیستی فولات ـ کینون	درمان و پیشگیری دارویی از عفونت پلاسمودیوم فالسیپاروم
داکسی‌سیکلین	تتراسیکلین	درمان با کینین عفونت‌های ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم، پیشگیری‌های دارویی
هالوفانترین[۱]	فنانترن متانول	درمان عفونت‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم
لومفانترین[۲]	آمیل الکل	درمان مالاریای فالسیپارومی در ترکیب ثابت با آرتمتر (کوآرتم)
آرتمیزینین‌ها (آرتزونات، آرتمتر[۱]، دی‌هیدروآرتمیزینین[۱])	سس‌کویی‌ترپن لاکتون اندوپراکسیدازها	درمان عفونت‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم، درمان‌های ترکیبی خوراکی برای بیماری بدون عارضه؛ آرتزونات داخل وریدی برای بیماری شدید

۱. در ایالات متحده موجود نیست.

۲. در ایالات متحده تنها به صورت ترکیب ثابت کوآرتم موجود است.

کبدی پلاسمودیوم ویواکس و اواله، پس از سفر توصیه نمی‌کنند، اما در برخی شرایط، به‌ویژه برای مسافرانی که تماس زیادی با این انگل‌ها دارند، می‌تواند مفید واقع شود. داروهای متعددی برای درمان مالاریا در ایالات متحده در دسترس هستند (جدول ۳-۵۲). عفونت‌های غیر فالسیپارومی و مالاریای فالسیپارومی که منشأ آنها مناطق بدون شیوع مقاومت است باید با کلروکین درمان شوند. برای درمان مالاریای ویواکس در مناطقی که به کلروکین حساسند (شامل اندونزی، پاپوا گینه‌نو بایستی از سایر درمان برای مالاریای فالسیپاروم استفاده شود. برای نابودکردن اشکال کبدی مالاریای ویواکس و اواله، از پریماکوئین استفاده می‌شود.

درمان مرسوم برای مالاریای فالسیپاروم در بیشتر نواحی، کینین خوراکی یا مالارون می‌باشد. اما ترکیبات جدید حاوی آرتمیزینین استانداردهای بین‌المللی بهداشتی را کسب کرده و ترکیبی به نام کوآرتم موجوداست. سایر داروهایی که بیشتر علیه مالاریای فالسیپارومی مقاوم، مؤثر هستند، شامل مفلوکین و هالوفانترین[1] (که برای هر دو باید بروز عوارض را در تجویز دوزاژ درمانی مورد توجه قرار داد)، می‌باشند مالاریای فالسیپاروم با مصرف وریدی آرتسونات، کینیدین و یا کینین (کینین وریدی در آمریکا در دسترس نیست) درمان می‌شود.

1- Halofantrine

جدول ۲-۵۲ داروهای مورد استفاده برای پیشگیری از مالاریا در مسافران[۱]

دارو	کاربرد[۲]	دوزاژ بزرگسالان[۳]
کلروکین	در مناطقی که مقاومت نسبت به پلاسمودیوم فالسیپاروم وجود ندارد.	۵۰۰mg هر هفته
مالارون	در مناطقی که پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاوم به چند دارو وجود دارد.	۱ قرص (۲۵۰mg آتوواکون ۱۰۰mg پروگوانیل) روزانه
مفلوکین	در مناطقی که پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاومت به کلروکین دیده می‌شود.	۲۵۰mg هر هفته
داکسی‌سیکلین	در مناطقی که پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاومت به چند دارو وجود دارد.	۱۰۰mg روزانه
پریماکین[۴]	پروفیلاکسی انتهایی عفونت‌های پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اواله؛ جایگزینی برای پیشگیری ابتدایی	۵۲/۶mg (۳۰mg پایه) روزانه برای ۱۴ روز بعد از مسافرت؛ برای پیشگیری اولیه ۵۲/۶mg (۳۰mg پایه) روزانه

۱. از آنجایی که شیوع مقاومت به تمام داروهای موجود در حال افزایش است، توصیه‌های بیان شده ممکن است تغییر یابند. برای آگاهی بیشتر از عوارض و احتیاط‌ها در مورد هر دارو متن را بخوانید. برای مشاهدهٔ جزئیات بیشتر و دوزهای خردسالان، راهنمایی‌های CDC (تلفن: ۸۷۷-FYI-TRIP، http://www.cdc.govs) را ملاحظه کنید. مسافران به مناطق دوردست، در صورتی که به یک بیماری همراه با تب دچار شدند و دسترسی سریع به مداوای پزشکی برایشان میسر نباشد، حتماً باید تحت درمان مناسب مخصوص ناقلان (متن را ملاحظه کنید) قرار بگیرند.

۲. برای مناطقی از جمله آمریکای مرکزی در غرب کانال پاناما، هائیتی، جمهوری دومینکن، مصر و بیشتر مناطق مالاریاخیز کشورهای خاورمیانه که پلاسمودیوم فالسی‌پاروم مقاوم به کلروکین در آنها شناسایی شده است. به تازگی مالارون و مفلوکین برای سایر مناطق مالاریاخیز به جز قسمت‌های مرزی تایلند که در آنجا داکسی‌سیکلین توصیه شده است، استفاده می‌شود.

۳. برای داروهایی به غیر از پریماکین درمان ۲-۱ هفته قبل از مسافرت آغاز می‌شود (به جز برای مالارون و داکسی‌سیکلین که ۲ روز قبل شروع می‌شود) و تا ۴ هفته پس از ترک مناطق اندمیک ادامه می‌یابد (که برای مالارون به ۱ هفته می‌رسد). تمام دوزاژها مربوط به فرم نمک هستند.

۴. قبل از استفاده از پریماکین، کمبود G6PD باید بررسی شود.

کلروکین[۱]

از سال ۱۹۴۰ داروی انتخابی برای درمان و پیشگیری از مالاریا است، امّا مفیدبودن آن برای پلاسمودیوم فالسیپاروم به علت بروز مقاومت، به میزان زیادی کم شده است. این دارو هنوز هم داروی اصلی برای درمان پلاسمودیوم فالسیپاروم و سایر گونه‌های انگل عامل مالاریا در انسان است.

شیمی و فارماکوکینتیک

۴- آمینوکینولین سنتتیک (شکل ۲-۵۲) است که به فرم نمک فسفات برای استفادهٔ خوراکی فرموله شده است. به سرعت و تقریباً به طور کامل از مسیر گوارشی جذب می‌شود. غلظت‌های آن پس از حدود ۳ ساعت در پلاسما به حداکثر می‌رسد و به سرعت نیز در تمام بافت‌ها پخش می‌شود. حجم توزیع آن بسیار بالا و در حدود ۱۰۰۰-۱۰۰ L/kg است. به آهستگی از بافت‌ها آزاد و متابولیزه می‌شود. این دارو بیشتر با نیمه عمر ابتدایی ۵-۳ روز به داخل ادرار ترشح می‌شود، امّا نیمه عمر پاکسازی آن در انتهای درمان طولانی‌تر شده و به ۲-۱ ماه می‌رسد.

اثر ضدمالاریایی و مقاومت

اگر مقاومت بر ضد کلروکینین ایجاد نشده باشد، دارای اثر قدرتمند شیزونتو سیدی در خون است. همچنین اثر متوسطی روی گامتوسیت‌های پلاسمودیوم‌های ویواکس، اواله و مالاریه دارد اما روی پلاسمودیوم فالسیپاروم فاقد چنین اثری است. کلروکین علیه انگل‌های مرحله کبدی فعال نیست. این دارو احتمالاً با تجمع در واکوئول‌های غذایی انگل از بیوکریستالیزاسیون محصولات تخریبی هموگلوبین یعنی تبدیل هِم به هموزین جلوگیری می‌کند و از این‌رو هِم از سلول خارج شده و انگل به علت نبود هِم می‌میرد.

در حال حاضر مقاومت به کلروکین در بین سویه‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم بسیار شایع و نسبت به پلاسمودیوم ویواکس ناشایع، امّا رو به افزایش است. در پلاسمودیوم فالسیپاروم جهش در ناقل حیاتی برای سلول یعنی PfCRT با مقاومت انگل مرتبط دانسته شده است. مقاومت به کلروکین با برخی داروهای خاص از جمله وراپامیل، دزیپرامین کلرفنیرامین به حالت قبل بر می‌گردد، هر چند که اهمیت بالینی این داروهای برگرداننده هنوز آشکار نیست.

1- Chloroquine

جدول ۳-۵۲ درمان مالاریا

وضعیت بالینی	درمان دارویی[1]	داروهای جایگزین
عفونت‌های ناشی از پلاسمودیوم فالسی‌پاروم و پلاسمودیوم مالاریه حساس به کلروکین	کلروکین فسفات ۱۱ گرم و به دنبال آن ۵۰۰mg، از دارو در ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد یا 1g کلروکین فسفات در لحظه شروع و ۲۴ ساعت بعد و سپس 0/5g، ۴۸ ساعت بعد	
عفونت با پلاسمودیوم اواله و ویواکس	کلروکین (همانند بالا)، سپس (در صورت طبیعی بودن G6PD) پریماکین 52/6mg (میزان باز 30mg) به مدت ۱۴ روز	در کشور گینه‌نو و اندونزی و سایر مناطق با سویه‌های مقاوم درمان‌های لیست شده برای عفونت‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم غیرپیچیده مقاوم به کلروکین، پریماکین می‌باشد.
عفونت‌های غیر پیچیده با سویه‌های پلاسمودیوم فالسی‌پاروم مقاوم به کلروکین	کوآرتم (کوآرتمتر 20mg، لومفانترین 120mg) ۴ قرص دو بار در روز به مدت ۳ روز	مالارون، ۴ قرص روزانه (در کل شامل 1g آتوواکون 400mg پروگوانیل به مدت ۳ روز، یا مفلوکین 15mg/kg یکجا یا 750mg، سپس 500mg در ۸-۶ ساعت یا کینین سولفات 650mg، ۳ بار در روز به مدت ۳ روز. به‌علاوه داکسی‌سایکلین 100mg دو بار در روز به مدت ۷ روز یا سایر رژیم‌های حاوی ترکیبات آرتمیزنین آرتمیزینین (جدول ۴-۵۲ را ببینید)
عفونت‌های شدید یا پیچیده یا پلاسمودیوم فالسی‌پاروم	آرتزونات[2] IV 2/4mg/kg هر ۱۲ ساعت برای ۱ روز؛ با ۷ روز دوره خوراکی داکسی‌سایکلین یا کلیندامایسین یا دورهٔ درمانی کامل مفلوکین یا مالارون ادامه می‌یابد. کینیدین گلوکونات[4و5] 15mg/kg وریدی، در طول ۴ ساعت، سپس 7/5mg/kg وریدی هر ۸ ساعت در طول ۴ ساعت	آرتمتر[3]، 3/2mg/kg وریدی، سپس 1/6mg/kg/d به صورت عضلانی، با درمان خوراکی مانند آنچه برای آرتزونات وجود دارد، ادامه می‌یابد. کینیدین دی هیدروکلراید[3-5] 20mg/kg به‌صورت IV سپس 100mg/kg هر ۸ ساعت مصرف شود.

۱. تمام دوزاژهای بیان شده خوراکی و برای فرم نمک دارو هستند مگر این که چیز دیگری ذکر شده باشد. برای کسب اطلاعات روی تمام مسائل دارو ازجمله عوارض و احتیاط‌ها به متن مراجعه کنید. برای مشاهدهٔ اطلاعات جزئی و دوزاژ کودکان به راهنمایی‌های CDC مراجعه کنید.

۲. در ایالات متحده آمریکا در دسترس بوده و تنها به‌صورت تحقیقاتی در حال بررسی است.

۳. در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیست.

۴. در طول تزریق وریدی کینیدین، مانیتورینگ قلب الزامی است. به محض اینکه بیمار بتواند تحمل کند، به رژیم خوراکی تغییر یابد.

۵. از مصرف دوز بارگیری در افرادی که طی ۲۴ ساعت گذشته کینین، کینیدین یا مفلوکین دریافت کردند بایستی خودداری نمود.

G6PD= گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز

کاربردهای بالینی

۱. درمان ــ کلروکین داروی انتخابی برای درمان مالاریایی غیر فالسیپارومی و فالسیپارومی حساس است. به سرعت باعث فرونشستن تب (در ۴۸-۲۴ ساعت) و پاک‌شدن انگل از خون[1] (در عرض ۷۲-۴۸ ساعت) در عفونت با سویه‌های حساس می‌شود. کلروکین با سایر داروها اساساً درمان‌های ترکیبی بر پایه آرتمیزینین به عنوان درمان استاندارد مالاریای فالسیپاروم در بیشتر کشورهای اندمیک جایگزین شده است. کلروکین باعث از بین‌رفتن اشکال نهفتهٔ کبدی پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اواله نمی‌شود و به همین دلیل برای درمان ریشه‌کنی این گونه‌ها، از پریماکین نیز باید استفاده شود.

1- Parasitemy

۲. کموپروفیلاکسی ــ کلروکین برای پیشگیری دارویی مناطق مالاریاخیز فاقد مالاریا فالسی‌پاروم مقاوم، داروی ترجیحی است. برای ریشه‌کن‌کردن پلاسمودیوم فالسی‌پاروم و پلاسمودیوم اواله برای پاک‌کردن مراحل کبدی، یک دورهٔ درمانی با پریماکین ضروری است.

۳. آبسه‌های آمیبی کبد ــ کلروکین در کبد غلظت‌های بالایی ایجاد می‌کند که از این ویژگی می‌توان برای درمان آبسه‌های کبدی که به درمان اولیه با مترونیدازول (بخش پایین را ملاحظه کنید) پاسخ نداده‌اند، کمک گرفت.

عوارض جانبی

کلروکین، معمولاً حتی با مصرف طولانی مدت هم، به خوبی تحمل می‌شود. خارش بیشتر در آفریقایی‌ها دیده می‌شود. تهوع، استفراغ، درد شکمی، سردرد، بی‌اشتهایی، ضعف، تاری دید و کهیر نیز به ندرت پیش می‌آید. مصرف دارو پس از غذا می‌تواند سبب کاهش برخی از این اثرات جانبی شود. واکنش‌های نادر شامل همولیز در افراد دچار کمبود گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD)، اختلال شنوایی، سرگیجه، سایکوز (جنون)، تشنج، آگرانولوسیتوز، درماتیت تورقی، طاسی، سفیدشدن مو، افت فشارخون و تغییرات الکتروکاردیوگرافیک (پهن‌شدن QRS، غیرعادی‌شدن موج T) است. تجویز طولانی مدت دوزهای بالای کلروکین برای بیماری روماتولوژیک (فصل ۳۶ را ببینید)، می‌تواند سبب اتوتوکسیسیتی غیرقابل برگشت، رتینوپاتی، میوپاتی و نوروپاتی اعصاب محیطی شود. این ناهنجاری‌ها با استفاده از دوزهای هفتگی استاندارد (پروفیلاکتیک) پیشگیرانه یا با دوزهای طولانی مدت به ندرت ممکن است پیش آید. تزریقات عضلانی مقدار زیاد دارو یا انفوزیون‌های وریدی سریع کلروکین هیدروکلراید می‌تواند سبب افت شدید فشار و ایست قلبی و تنفسی شود. بهتر است از مصرف تزریقی کلروکین خودداری کرد.

موارد منع مصرف و احتیاطات

مصرف این دارو برای بیماران مبتلا به پسوریازیس یا پورفیریا ممنوع است، زیرا ممکن است باعث بروز حاد حملات بیماری شود. به طور کلی این دارو نباید در افراد مبتلا به میوپاتی یا ناهنجاری‌های زمینه‌ای بینایی یا شبکیه‌ای استفاده شود. داروهای ضد اسهال کائولین و ضد اسیدهای محتوی کلسیم و منیزیوم با جذب کلروکین تداخل می‌کنند و نباید همزمان با آن مصرف شوند. این دارو (کلروکین) برای زنان باردار و خردسالان منع مصرف ندارد.

سایر کینولین‌ها

تشابه زیادی با کلروکین دارد و احتمالاً مکانیسم عمل و مقاومت در این دو نیز شبیه هستند. این دارو به میزان زیادی در درمان مالاریا استفاده شده است که به علت آن قیمت پایین، عوارض محدود، و در برخی مناطق مؤثربودن علیه سویه‌های پلاسمودیوم فالسی پاروم مقاوم به کلروکین است. گزارش‌هایی از عوارض این دارو شامل آگرانولوسیتوز، آنمی‌آپلاستیک و عارضه کبدی است که استفاده از آن را در سال‌های اخیر محدود کرده است. به هر حال ارزیابی‌های مجدد که به تازگی انجام شده، نشان داده است که عوارض شدید با این دارو نادر است و می‌تواند در مناطق با شیوع بالای مقاومت که به علت محدودیت منابع داروهای زیادی در دسترس نباشد، به عنوان جایگزین برای کلروکین (به‌ویژه در رژیم ترکیبی) مورد استفاده قرار گیرد. مهمترین مورد مصرف حال حاضر آمودیاکین در درمان ترکیبی است. سازمان جهانی بهداشت (WHO)، آمودیاکین[1] به همراه آرتزونات را برای درمان مالاریای فالسی‌پارومی در مناطقی که نسبت به داروهای قدیمی‌تر مقاومت دیده شده، توصیه کرده است (جدول ۴-۵۲). این ترکیب در حال حاضر به صورت یک قرص مجزا در دسترس است (ASAQ، کوارسوکام و آرسوکام) و به عنوان خط اول درمانی درمان مالاریای فالسی‌پاروم بدون عارضه در بسیاری از کشورهای آفریقایی محسوب می‌گردد. ترکیب دیگر، آمودیاکین به اضافه سولفادوکسین - پیریمتامین، برای درمان مالاریا فالسی‌پاروم در بسیاری مناطق با برخی مقاومت‌ها به داروهای انفرادی، هنوز مؤثر باقی مانده است. کموپروفیلاکسی طولانی‌مدت با آمودیاکین بسیار خوب تحمل می‌شود زیرا عوارض جانبی سمی با آن افزایش می‌یابد. اما مصرف کوتاه‌مدت فصلی پیشگیری‌کننده با آمودیاکین به‌علاوه سولفادوکسین - پیریمتامین (دوز ماهانه درمانی برای ۳ تا ۴ ماه در طول یک فصل) در حال حاضر توسط WHO برای مناطق ساحلی جنوب آفریقا پیشنهاد می‌شود.

پیپراکین بیس‌کینولینی بود که به صورت گسترده برای درمان مالاریا فالسیپاروم مقاوم به کلروکین در چین در دههٔ ۱۹۷۰ و در خلال دههٔ ۱۹۸۰ به‌کار می‌رفت، ولی استفاده از آن پس از آنکه مقاومت گسترش یافت، رو به نقصان گذاشت. به تازگی، پیپراکین با دی‌هیدروآرتمیزینین در قرص‌های با هم فرموله شده، ترکیب شده (آرتکین، دوکوتکسین) و درمان مالاریا فالسی‌پاروم کارایی عالی داشته است این دارو ایمن است و مقاومت دارویی واضحی هم دیده نشده است. پیپراکین نیمه

1- Amodiaquine

جدول ۴-۵۲ توصیه‌های سازمان بهداشت جهانی برای درمان مالاریا فالسی‌پاروم

رژیم	تذکرات
آرتمتر ـ لومفانترین (کوارتم ـ ریامت)	با هم فرموله شده؛ درمان خط اول در بسیاری کشورها، در آمریکا تأیید شده است
آرتزونات ـ آمودیاکین (ASAQ ـ آرسوکام ـ کوآرسوکام)	با هم فرموله شده؛ درمان خط اول در بسیاری کشورهای آفریقایی
آرتزونات ـ مفلوکین	با هم فرموله شده؛ درمان خط اول، درمان استاندارد در بخش‌هایی از آسیای جنوبی و آمریکا
دی‌هیدروآرتمیزینین، پیپراکوئین (آرتکین، دوکوتکسین)	درمان خط اول در برخی کشورها؛ در آسیای جنوب شرقی
آرتزونات ـ سولفادوکسین ـ پیریمتامین	درمان خط اول در برخی کشورها اما کارایی آن در مقایسه با دیگر رژیم‌ها در برخی مناطق، پایین در نظر گرفته می‌شود.

عمری طولانی‌تر (~ ۲۸ روز) از آمودیاکین (~۱۴ روز)، مفلوکین (~ ۱۴ روز)، یا لومفانترین (~۴ روز)، داشته که منتهی به دوره‌ای طولانی‌تر از پروفیلاکسی پس از درمان با دی‌هیدرو آرتمیزینین ـ پیپراکین نسبت به سایر ترکیبات بر پایه آرتمیزینین می‌گردد؛ این یافته به خصوص در مناطق باانتقال بالا، سودمند است. دی‌هیدروآرتمیزینین ـ پیپراکین در حال حاضر خط اول درمان برای مداوای مالاریای بدون عارضه در برخی از کشورهای آسیایی است.

آرتمیزینین و مشتقات آن

آرتمیزینین (**کینگاسو**)[1]، یک سس کوییترن لاکتون اندوپراکسید (شکل ۵-۵۲)، جزء فعالی از یک گیاه دارویی است که در چین بیش از ۲۰۰۰ هزار سال به عنوان یک مادهٔ ضد تب استفاده می‌شده است. آرتمیزینین، نامحلول است و فقط به صورت خوراکی قابل استفاده است. آنالوگ‌های این ماده برای افزایش حلالیت و بهبود خاصیت ضدمالاریایی تولید شده‌اند. مهم‌ترین این آنالوگ‌ها، **آرتزونات**[2] (محلول در آب، مؤثر در تجویز خوراکی، وریدی، عضلانی و مقعدی)، **آرتمتر**[3] (محلول در چربی؛ مؤثر در تجویز خوراکی خاص عضلانی و مقعدی) و **دی‌هیدروآرتمیزینین** (محلول در آب؛ مفید برای مصرف خوراکی) هستند.

شیمی و فارماکوکینتیک

آرتمیزینین و آنالوگ‌های آن به سرعت جذب می‌شوند. پس از بلع به سرعت به مقادیر حداکثر سطح پلاسمایی خود می‌رسند. نیمه عمر آن پس از تجویز خوراکی ۶۰-۳۰ دقیقه برای دی هیدروآرتمیزینین و ۳-۲ ساعت برای آرتمتر است. این ترکیبات به سرعت به متابولیت فعال دی‌هیدروآرتمیزینین تبدیل می‌شوند. به نظر می‌رسد پس از چند روز درمان مقادیر دارو در خون کاهش می‌یابد.

اثرات ضد مالاریا و مقاومت

آرتمیزینین‌ها در حال حاضر در سراسر دنیا در دسترس هستند. گرچه، امروزه تک‌درمانی با آرتمیزینین برای معالجه مالاریای بدون عارضه متوقف شده است. ترجیحاً، درمان‌های ترکیبی بر پایه آرتمیزینین جهت بهبود کارایی و جلوگیری از انتخاب انگل‌های مقاوم به آرتمیزینین پیشنهاد می‌گردد. هیچ آرتمیزینینی هنوز از سوی FDA مورد تأیید قرار نگرفته است، رژیم ترکیبی کوآرتم (آرتمتر ـ لومفانترین) توسط FDA در سال ۲۰۰۹ تأیید شده و به عنوان درمان خط اول در آمریکا برای مالاریای فالسیپاروم غیرپیچیده به تأیید رسیده است اما میزان زیادی از آن در دسترس نیست. ولی آرتزونات داخل وریدی در سال ۲۰۰۷ از سوی CDC در دسترس قرار گرفته بود؛ مصرف دارو می‌تواند با تماس با CDC آغاز شود، که در موارد مناسب (مالاریا فالسیپاروم با علایم بیماری شدید یا عدم توانایی دریافت درمان‌های خوراکی) دارو را از ذخایر انبار شده اطراف آمریکا در دسترس قرار می‌دهد.

آرتمیزینین و آنالوگ‌های آن، شیزونتیسیدهای خونی بسیار سریع‌العمل علیه انگل‌های مالاریایی انسانی هستند. این ترکیبات علیه مراحل کبدی اثری ندارند. فعالیت ضد مالاریایی آرتمیزینین‌ها، ممکن است ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد باشد که پس از شکست پل اندوپراکسیدی آرتمیزینین با کاتالیزور آهن در واکوئول غذایی انگل ایجاد می‌شود، یا به علت مهار کلسیم ATP آز انگلی باشد. مقاومت به آرتمیزینین هنوز مشکل عمده جهانی نیست اما پاکسازی با تأخیر عفونت پلاسمودیوم

1- Qinghaosu
2- Artesunate
3- Artemether

فالسی‌پاروم و کاهش کارآیی در بخش‌هایی از آسیای جنوب شرقی نگرانی‌هایی را در مورد بروز مقاومت ایجاد کرده است.

کاربردهای بالینی

درمان ترکیبی بر پایه آرتمیزینین در حال حاضر استاندارد درمانی برای مالاریای فالسی‌پاروم بدون عارضه در تقریباً تمام مناطق آندمیک مالاریای فالسی‌پاروم است. این رژیم بسیار کارا و بی‌خطر بوده و به خوبی تحمل می‌شود. دلیل توسعه این رژیم‌ها این است که نیمه عمر پلاسمایی کوتاه آرتمیزینین‌ها منجر به میزان عود بالا و غیرقابل‌قبولی پس از درمان کوتاه‌مدت شد که با شامل شدن داروهای طولانی‌اثرتر این موضوع معکوس می‌شود. درمان ترکیبی همچنین به محافظت در برابر مقاومت انتخابی به آرتمیزینین کمک می‌کند. به‌هرحال، با تکمیل دوز دارو بعد از سه دوز، اجزاء آرتمیزینین به سرعت حذف شده و در نتیجه مقاومت انتخابی به داروهای همراه، موضوع نگران‌کننده می‌باشد.

سازمان جهانی بهداشت به تازگی ۴ ترکیب بر پایه آرتمیزینین را برای درمان مالاریای فالسی‌پاروم بدون عارضه پیشنهاد کرده است (جدول ۴-۵۲). یکی از آنها، آرتزونات ـ سولفادوکسین ـ پیریمتامین به دلیل سطوح غیرقابل قبول مقاومت به فانسیدار، در تمام مناطق پیشنهاد نمی‌شود، ولی این ترکیب خط اول درمان در برخی کشورها است. رژیم پیشنهادی به عنوان فورمولاسیون‌های ترکیبی در حال حاضر در دسترس همه قراردارند، گرچه استانداردهای ساخت آنها ممکن است متفاوت باشند. آرتزونات ـ مفلوکین در جنوب شرقی آسیا، جایی که مقاومت به بسیاری از ضد مالاریاها شایع است، به شدت مؤثر است؛ و خط اول درمان در بسیاری کشورهای جنوب شرقی آسیا و آمریکای جنوبی می‌باشد. این رژیم برای دیگر نواحی، به خصوص آفریقا، به دلیل هزینه نسبتاً بالا و تحمل پایین، کمتر کاربرد دارد. اکنون آرتزونات ـ آمودیاکین (ASAG، کوارسوکام) یا آرتمتر ـ لومفانترین (کوآرتم، ریامت) درمان استاندارد برای مالاریا فالسی‌پاروم بدون عارضه در بیشتر کشورهای آفریقایی و برخی کشورهای آندمیک دیگر، در دیگر قاره‌ها است. دی‌هیدروآرتمیزینین ـ پیپراکین درمان خط اول برای مالاریا فالسی‌پاروم در آسیای جنوب شرقی است.

کارایی نسبی و ایمنی درمان‌های ترکیبی بر پایه آرتمیزینین در حال حاضر در مرحله پژوهش فعال قرار دارد. همواره، رژیم‌های پیشرو، به شدت مؤثر بوده، ایمن هستند و به خوبی تحمل می‌شوند و آنها استاندارد جدید مراقبت درمانی مالاریا فالسیپاروم بدون عارضه هستند.

همچنین، اثبات شده که آرتمیزینین کارایی برجسته‌ای در درمان مالاریا فالسیپاروم با عارضه دارد. کار آزمایی تصادفی شده بزرگ و متاآنالیزها نشان داده‌اند که آرتمتر داخل عضلانی کارایی معادل کینین داشته و آرتزونات داخل وریدی از نظر زمان پاکسازی انگل و مهمترین موضوع، یعنی بقای بیمار نسبت به کینین داخل وریدی، ارجحیت دارد. آرتزونات داخل وریدی پروفایل عارضه جانبی برتری در مقایسه با عوارض جانبی کینین یا کینیدین داخل وریدی دارد. بنابراین، آرتزونات داخل وریدی احتمالاً به عنوان استاندارد مراقبت برای درمان مالاریا فالسیپاروم شدید جایگزین کینین خواهد شد، گرچه هنوز به صورت گسترده در بیشتر نواحی در دسترس نیست. مصرف آرتزونات و آرتمتر به صورت مقعدی نیز در درمان مالاریای شدید مؤثر بوده‌اند که عرضه‌کننده شکل درمانی ارزشمندی در صورت عدم دسترسی به درمان تزریقی، هستند.

عوارض جانبی و احتیاطات

آرتمیزینین همواره بسیار خوب تحمل می‌شود. شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده، تهوع، استفراغ، اسهال و سرگیجه بوده که ممکن است ناشی از مالاریای زمینه‌ای باشند تا داروها. سمیت‌های جدی نادر شامل نوتروپنی، آنمی، همولیز، افزایش آنزیم‌های کبدی و واکنش‌های آلرژیک می‌باشند. سیسستم عصبی غیرقابل برگشت در حیوانات دیده شده، ولی فقط با دوزهایی بسیار بالاتر از دوزهایی که در درمان مالاریا به‌کار می‌روند. آرتمیزینین‌ها در پژوهش‌های حیوانی برای جنین سمی بوده‌اند، ولی میزان ناهنجاری‌های مادرزادی، مرده‌زایی و سقط افزایش نمی‌یابد. براساس این اطلاعات و خطر قابل ملاحظه مالاریا در بارداری، WHO درمان‌های ترکیبی بر پایه آرتمیزینین را برای درمان مالاریا فالسیپاروم بدون عارضه در طی سه ماههٔ دوم و سوم بارداری، آرتزونات یا کینین داخل وریدی برای درمان مالاریای شدید طی سه ماههٔ اول را پیشنهاد می‌کند.

کینین[1] و کینیدین[2]

کینین و کینیدین هنوز درمان خط اول مالاریای فالسی‌پارومی به‌ویژه در موارد شدید بیماری محسوب می‌شوند، اگرچه عوارض ناشی از اینها درمان را پیچیده می‌کند.

1- Quinine 2- Quinidine

شیمی و فارماکوکینتیک

کینین از پوست درخت سینکونا[1] مشتق شده است و به عنوان درمان سنتی برای درمان تب راجعه در آمریکای جنوبی استفاده می‌شده است. آلکالوئید کینین، در سال ۱۸۲۰ از پوست این درخت استخراج و تخلیص شد و تا به امروز برای درمان و جلوگیری از مالاریا از آن استفاده می‌شود. کینیدین همان ایزومر فضایی (استرئوایزومر) راست‌گردان[2] کینین است که در درمان مالاریای فالسی پاروم شدید به اندازهٔ کینین تزریقی مؤثر است. پس از بلع، به سرعت جذب می‌شود و مقادیر پلاسمایی آن در ۳-۱ ساعت به حداکثر خود می‌رسد و به گستردگی، در تمام بافت‌های بدن توزیع می‌شود. استفاده از یک دوز بالابرنده اولیه در مالاریای شدید می‌تواند در عرض چند ساعت غلظت‌های بالایی را در پلاسما ایجاد کند. فارماکوکینتیک کینین در بین جمعیت‌های مختلف، متفاوت است. غلظت‌های پلاسمایی دارو در افراد مبتلا به مالاریا نسبت به افراد کنترل سالم به سطوح بالاتری می‌رسد، امّا میزان عوارض آن بیشتر نمی‌شود، که در ظاهر به علت افزایش اتصال دارو با پروتئین است. همچنین نیمه عمر دارو در افراد مبتلا به مالاریای شدید (۱۸ ساعت) نسبت به افراد کنترل سالم (۱۱ ساعت) بیشتر می‌باشد. کینیدین نسبت به کینین نیمه عمر کوتاه‌تری دارد که در اصل به علت کاهش اتصال با پروتئین است. محل اصلی متابولیزه‌شدن کینین، کبد است و پس از آن دارو به داخل ادرار ترشح می‌شود.

اثر ضدمیکروبی و مقاومت

کینین یک شیزونتیسید خونی سریع‌الاثر و بسیار مؤثری علیه چهار گونه از انگل‌های مالاریای انسانی است. این دارو برای پلاسمودیوم ویواکس و اواله گامتوسید محسوب می‌شود، اما علیه پلاسمودیوم فالسی‌پاروم چنین اثری ندارد. این دارو علیه انگل‌ها در مرحلهٔ کبدی فعال نیست. مکانیسم اثر کینین شناخته نشده است. مقاومت به کینین نیز در حال افزایش است. در حال حاضر در برخی مناطق شمال شرقی آسیا به ویژه مناطق وسیعی از تایلند که دارو در صورت تجویز به تنهایی برای درمان مالاریا هیچ اثری بر بهبود بیماری ندارد، این مساله به وضوح دیده می‌شود، اما به هر حال در حال حاضر کینین در بیشتر بیماران هنوز اثر درمانی نسبی دارد.

کاربردهای بالینی

۱. درمان تزریقی مالاریای فالسی‌پاروم شدید ــ برای سال‌های طولانی کینین دی‌هیدروکلراید یا کینین گلوکونات داروی انتخابی درمان مالاریا فالسی‌پاروم شدید بوده است. گرچه آرتزونات داخل وریدی در حال حاضر جایگزینی برای این مورد است. کینین را می‌توان به آهستگی به صورت وریدی یا به صورت یک محلول رقیق به صورت عضلانی تزریق کرد. فرم تزریقی این دارو در ایالات متحده وجود ندارد. کینیدین در ایالات متحده استاندارد درمانی برای درمان تزریقی مالاریای فالسی‌پاروم شدید بوده است. دارو را می‌توان در چند دوز مجزا یا با انفوزیون وریدی ممتد تزریق کرد و برای رسیدن سریع به غلظت‌های پلاسمایی مؤثر ابتدا باید درمان را با یک دوز بارگیری[3] آغاز نمود. اگرچه همیشه در دسترس نیست. مصرف کینیدین به علت عوارض قلبی آن و نیز فارماکوکینتیک به نسبت غیر قابل پیش‌بینی‌اش باید با پایش عملکرد قلبی همراه باشد و به محض این که بیمار بهبود پیدا کرد و تحمل داروی خوراکی برایش میسر شد، این نوع درمان باید با داروی خوراکی مؤثر جایگزین شود.

۲. درمان خوراکی مالاریا فالسی‌پاروم ــ کینین سولفات، دارویی مناسب برای درمان مالاریا فالسی‌پاروم غیر دشوار است، به جز در مواردی که عفونت در منطقه‌ای باشد که هیچ مدرکی مبنی بر مقاوم‌بودن مالاریا به کلروکین موجود نباشد. این دارو اغلب در ترکیب با داروی دوم (بیشتر موارد داکسی‌سکلین یا در بچه‌ها، کلیندامایسن) برای کوتاه‌کردن طول مدت مصرف کینین (اغلب تا ۳ روز) و کم‌کردن عوارض آن تجویز می‌شود. برای درمان سایر مالاریاهای انسانی، کینیدین به طور کلی در درمان مالاریای غیرفالسی‌پاروم کاربرد ندارد. زیرا این دارو نسبت به کلروکین در مقابل این انگل اثرات کمتری دارد و کمتر مؤثر است.

۳. پیشگیری دارویی مالاریا ــ کینین به علت داشتن عوارض، همراه برای پیشگیری به کار نمی‌رود، گرچه یک دوز روزانه ۳۲۵ میلی‌گرمی آن می‌تواند مفید باشد.

۴. بابزیوس[4] ــ کینین در ترکیب با کلیندامایسین درمان خط اول عفونت ناشی از Babesia microti یا سایر عفونت‌های بابزیایی انسانی است.

عوارض جانبی

دوزاژهای درمانی کینین و کینیدین معمولاً باعث ایجاد، وزوز

1- Cinchona
2- Dextrotatory
3- Loading dose
4- Babesiosis

گوش، سردرد، تهوع، گیجی، گرگرفتگی و اختلالات بینایی و نیز مجموعه علائمی با عنوان **سینکونیسم**[1] می‌شوند. اگر علائم متوسط باشند، نیاز به قطع درمان وجود ندارد. علائم شدیدتر که با مصرف طولانی مدت بروز می‌کنند شامل ناهنجاری‌های بینایی و شنوایی شدیدتر، اسهال، استفراغ و درد شکم، واکنش‌های فوق حساسیتی شامل بثورات جلدی، کهیر، آنژیوادما و اسپاسم برونش‌ها است. اختلالات هماتولوژیک از قبیل همولیز (خصوصاً در صورت کمبود G6PD)، لکوپنی، آگرانولوسیتوز و ترومبوسیتوپنی نیز گاهی ایجاد می‌شوند. دوزهای درمانی ممکن است به علت تحریک آزادشدن انسولین، سبب افت قند خون شوند که یکی از مشکلات جدی در عفونت‌های شدید و بیماران بارداری است که حساسیت بالایی به انسولین پیدا کرده‌اند. کینین می‌تواند سبب تحریک انقباض رحم، به‌ویژه در سه ماههٔ سوم بارداری شود. اما به هر حال این اثر متوسط است و این دو دارو هنوز هم داروهای برگزیده در درمان مالاریای فالسی‌پاروم شدید، حتی در طول دوران بارداری محسوب می‌شوند. انفوزیون وریدی این دو دارو می‌تواند سبب ترومبوفلبیت شود.

گاهی به دنبال انفوزیون‌های وریدی بسیار آهسته این داروهاکاهش شدید فشار خون به وجود می‌آید. اختلال در الکتروکاردیوگرام (طولانی‌شدن QT) با تجویز وریدی کینیدین بسیار شایع است، امّا اگر دارو با کنترل دقیق استفاده شود، آریتمی‌های خطرناک معمولاً پیش نخواهند آمد.

تب آب سیاه[2] یک بیماری سخت و خطرناک است که سبب همودیالیز و هموگلوبینوری وسیع در برخی موارد درمان مالاریا با کینین می‌شود و به نظر می‌رسد که علت آن واکنش فوق حساسیتی به دارو باشد، امّا به هر حال پاتوژنز آن هنوز مشخص نیست.

موارد منع مصرف و احتیاطات

مصرف کینین (یا کینیدین) در صورت مشاهده علائم سینکونیسم، همولیز یا واکنش‌های فوق حساسیتی شدید باید قطع شود. بهتر است افرادی که مشکلات شنوایی یا بینایی زمینه‌ای دارند، حتی‌الامکان از مصرف این داروها خودداری کنند. در کسانی که دچار اختلالات قلبی هستند بهتر است با احتیاط مصرف شوند. کینین نباید به طور همزمان با مفلوکین تجویز شود و نیز در افراد مبتلا به مالاریا که قبلاً برای پروفیلاکسی، مفلوکین دریافت کرده‌اند، باید با احتیاط تجویز شود. جذب دارو می‌تواند توسط ضد اسیدهای حاوی آلومینیوم مهار شود. کینین ممکن است، سبب افزایش مقادیر پلاسمایی وارفارین و دیگوکسین شود و دوزاژ این دارو باید در افراد دچار اختلالات کلیوی کاسته شود.

مفلوکین

درمانی مؤثر برای مبارزه با بسیاری از سویه‌های پلاسمودیوم فالسی‌پاروم مقاوم به کلروکین و سایر گونه‌های مالاریا است، اگرچه عوارض آن همیشه مورد توجه بوده، امادارویی مؤثر و توصیه شده برای پیشگیری دارویی در بسیاری از مناطق اندمیک برای مالاریا است که در آنها سویه‌های مقاوم به کلروکین دیده شده است.

شیمی و فارماکوکینتیک

مفلوکین[3] هیدروکلراید، ماده سنتتیک مشتق شده از ۴- کینولین متانول است که از نظر شیمیایی مشابه کینین است. تنها به صورت خوراکی تجویز می‌شود و تزریق آن سبب التهاب موضعی شدید می‌شود. این دارو به خوبی جذب می‌شود و در حدود ۱۸ ساعت غلظت‌های حداکثر در پلاسما ایجاد می‌شوند. مفلوکین به مقدار زیادی به پروتئین متصل می‌شود و به گستردگی در بافت‌ها توزیع می‌شود و به آهستگی از بدن پاک می‌شود، به همین خاطر به صورت تک‌دوز برای درمان استفاده می‌شود. نیمه عمر پاک‌سازی نهایی آن در حدود ۲۰ روز بوده و به همین دلیل تجویز دوز هفتگی برای پیشگیری دارویی، میسر می‌باشد. با تجویز هفتگی سطوح پایداری از دارو در عرض چند هفته در خون ایجاد می‌شود. مفلوکین و متابولیت آن به کندی دفع می‌شوند به ویژه در مدفوع.

اثر ضدمالاریایی و مقاومت

مفلوکین در خون علیه پلاسمودیوم فالسی پاروم و پلاسمودیوم ویواکس اثر شیزونتیسیدی قوی دارد، امّا علیه انگل‌ها در مرحله کبدی یا گامتوسیتی فعال نیست. مکانیسم عمل این دارو شناخته شده نیست. مقاومت تک‌گیر (اسپورادیک) به مفلوکین در بسیاری از مناطق گزارش شده است. در حال حاضر مقاومت به جز در مناطقی از شمال شرقی آسیا که در آنجا میزان بالایی از مقاومت چند دارویی (به‌ویژه مناطق وسیعی از تایلند) وجود دارد، ناشایع است. به نظر می‌رسد مقاومت به مفلوکین تا حدی با مقاومت به

1- Cinochonism
2- Blackwater fever
3- Mefloquine

کینین و هالوفانترین هم مرتبط باشد، اما با مقاومت به کلروکین ارتباطی ندارد.

کاربردهای بالینی

۱. پیشگیری دارویی (کموپروفیلاکسی) ــ این دارو در پیشگیری دارویی از بیشتر سویه‌های پلاسمودیوم فالسی‌پاروم و شاید تمام گونه‌های دیگر مالاریای انسانی مؤثر است و از این‌رو جزء داروهایی است که CDC جهت پیشگیری دارویی در تمام مناطق مالاریاخیز به جز مناطقی که هیچ مقاومتی به کلروکین در آنجا دیده نشده (در این مناطق کلروکین ارجح است) و نیز برخی از مناطق روستایی شمال شرقی آسیا که در آنجا شیوع مقاومت به مفلوکین بالاست، توصیه کرده است. همانند کلروکین ریشه‌کنی پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اواله با این دارو به دورهٔ درمانی با پریماکین نیز نیاز دارد.

۲. درمان ــ برای درمان بیشتر مالاریاهای فالسی‌پاروم مفید است. استفاده از این دارو برای درمان افرادی که مالاریای شدید یا پیچیده دارند توصیه نمی‌شود، زیرا کینین و کینیدین بسیار سریع‌تر اثر کرده و نیز مقاومت دارویی به این داروها نیز بسیار کمتر است. ترکیب آرتزونات به علاوه مفلوکین، کارایی ضد مالاریای عالی در مناطقی از جنوب شرقی آسیا که مقاومت‌هایی به مفلوکین داشته‌اند، نشان داده و این رژیم یکی از ترکیب‌های درمانی بدون عارضه پیشنهادی WHO برای درمان مالاریا فالسی‌پاروم است (جدول ۴-۵۲). آرتزونات، مفلوکین درمان خط اول برای مالاریای بدون عارضه در تعدادی از کشورهای آسیا و آمریکای جنوبی است.

عوارض جانبی

تجویز دوز هفتگی برای پیشگیری درمانی می‌تواند سبب تهوع، استفراغ، سرگیجه، خواب‌آلودگی و اختلالات رفتاری، درد اطراف روده (اپی‌گاستریک)، اسهال، درد شکم، سردرد و بثورات شود. عوارض عصبی ـ روانی دارو کاملاً به اثبات رسیده است، اما با وجود گزارش‌های متعدد از بروز غش و تعدادی از مطالعات انجام شده، دریافته‌اند که شدت عوارض جانبی شدید این دارو بیشتر از سایر رژیم‌های پیشگیرانه با سایر داروهای ضد مالاریا نیست. لکوسیتوز، ترومبوسیتوپنی و افزایش سطوح آمینوترانسفرازها با این دارو گزارش شده‌اند. این عوارض سبب شد تا FDA در سال ۲۰۱۳ یک جعبه هشدار را جهت توجه نسبت به عوارض نورولوژیک و عصبی ناشی از این دارو اضافه کند.

عوارض ذکر شده در بالا بیشتر در دوزاژهای بالاتر درمانی پیش می‌آیند و این اثرات ممکن است با مصرف دارو در دو دوز با فاصله ۸-۶ ساعت از یکدیگر کاهش یابند. احتمال بروز علائم روانی عصبی در این دوزاژهای بالا، دو برابر بیشتر از حالت تجویز پیشگیرانه دارو است و میزان آن بسیار متغیر بوده و حداکثر تا حدود ۵۰٪ گزارش شده است. عوارض شدید عصبی ـ روانی (افسردگی، گیجی، جنون حاد یا تشنج) نیز در کمتر از ۱ در ۱۰۰۰ مورد درمانی گزارش شده است، امّا برخی صاحب‌نظران معتقدند که شیوع واقعی این عوارض بیشتر از این آمار است. مفلوکین، همچنین می‌تواند با تغییر هدایت جریان قلب سبب آریتمی و برادی‌کاردی شود.

موارد منع مصرف و احتیاطات

در صورت وجود سابقه‌ای از صرع، اختلالات عصبی، آریتمی، اختلال هدایت قلب یا حساسیت به داروهای مربوطه، مصرف این دارو ممنوع است. این دارو نباید به صورت همزمان با کینین، کینیدین یا هالوفانترین تجویز شود و اگر لازم است تا پس از پیشگیری دارویی با مفلوکین برای درمان مالاریا از مکنین و کینیدین استفاده شود، باید احتیاط‌های لازم به عمل آید. CDC، در حال حاضر استفاده از مفلوکین برای بیمارانی را که آنتاگونیست‌های بتا ـ آدرنورسپتور دریافت می‌کنند، توصیه نمی‌کند. این دارو در حال حاضر برای خردسالان استفاده می‌شود. اطلاعات موجود نشان می‌دهند که استفاده از این دارو در طول بارداری هیچ ممنوعیتی ندارد، اگرچه در مورد سه ماههٔ نخست بارداری اطلاعات کمی وجود دارد. توصیه قدیمی خودداری از مصرف مفلوکین در افرادی که با مهارت‌های حرکتی مهم سروکار دارند (مانند خلبانان هواپیما) در حال حاضر مورد قبول همگان نیست، پیشگیری دارویی با مفلوکین در صورت دیده‌شدن علائم عصبی ـ روانی باید قطع شود.

پریماکین

داروهای برگزیده برای ریشه‌کنی اشکال نهفتهٔ کبدی پلاسمودیوم‌های ویواکس و اواله است و همچنین برای پروفیلاکسی دارویی در مقابل تمام گونه‌های مالاریا می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

شیمی و فارماکوکینتیک

پریماکین، ترکیب ۸- آمینوکینولین سنتتیک است. (شکل

۲-۵۲). از راه خوراکی به خوبی جذب می‌شود و در عرض ۲-۱ ساعت به سطوح حداکثر پلاسمایی خود می‌رسد. نیمه عمر آن در پلاسما ۸-۳ ساعت است. به خوبی در تمام بافت‌های بدن توزیع می‌شود، اما تنها مقدار کمی در بافت‌ها باقی می‌ماند. به سرعت متابولیزه می‌شود و داخل ادرار ترشح می‌شود. سه متابولیت اصلی دارد که به نظر می‌رسد نسبت به ترکیب مادر، اثرات ضد مالاریایی کمتر اما قدرت بیشتری برای ایجاد همولیز داشته باشند.

اثر ضدمالاریایی و مقاومت

این دارو علیه مرحلهٔ کبدی تمام انگل‌های مالاریایی انسانی مؤثر است و تنها داروی در دسترس برای مبارزه با مرحلهٔ نهفتهٔ هیپنوزوئیت پلاسمودیوم‌های اواله و ویواکس است. این دارو همچنین برای چهار گونهٔ مالاریای انسانی خاصیت گامتوسیدی دارد. پریماکین علیه مرحلهٔ اریتروسیتی گونه‌های مالاریا فعال است امّا این اثر بسیار ضعیف است و از این‌رو اثر خاصی بر این مرحله ندارد. مکانیسم اثر ضد مالاریایی آن نامشخص است.

برخی سویه‌های پلاسمودیوم ویواکس در گینه نو، آسیای جنوب شرقی، مرکز و شمال آمریکا و مناطق دیگر به طور نسبی به این دارو مقاومند. اشکال کبدی این سویه‌های مقاوم با یک درمان استاندارد به تنهایی ریشه‌کن نمی‌شوند. به دلیل کاهش کارایی، دوزاژ استاندارد پریماکین برای درمان قطعی عفونت پلاسمودیوم ویواکس در سال ۲۰۰۵ به ۳۰mg میزان پایه در روز برای ۱۴ روز، افزایش یافته است.

کاربردهای بالینی

۱. درمان (درمان ریشه‌کنی) مالاریاهای اواله و ویواکس حاد — درمان استاندارد برای این دو عفونت شامل استفاده از کلروکین برای ریشه‌کنی اشکال اریتروسیتی و پریماکین برای ریشه‌کنی هیپونوزوئیت‌های کبدی و جلوگیری از عود مجدد است. درمان با کلروکین بلافاصله آغاز می‌شود، امّا پریماکین پس از مشخص‌شدن وضعیت G6PD بیمار برای او تجویز می‌شود. اگر سطح G6PD طبیعی باشد، دوره ۱۴ روزه‌ای از پریماکین تجویز می‌شود. از آنجا که براساس مشاهدات، تجویز پریماکین قبل از کامل‌شدن دوز کلروکین بیشترین کارایی را دارد، ارزیابی فوری سطوح G6PD سودمند است.

۲. درمان پیشگیرانه مالاریاهای اواله و ویواکس — پیشگیری دارویی استاندارد نمی‌تواند از عود مالاریا اواله و ویواکس جلوگیری کند، زیرا اشکال هیپنوزوئیت این انگل‌ها با کلروکین یا سایر داروهای شیزونتیسید موجود ریشه‌کن نمی‌شوند. برای از بین‌بردن کامل احتمال عود برخی منابع استفاده از پریماکین پس از اتمام دوره سفر به مناطق اندمیک مالاریا را پیشنهاد کرده‌اند.

۳. پیشگیری دارویی مالاریا — پریماکین به عنوان داروی کموپروفیلاکتیک روزانه مورد مطالعه قرار گرفته است. درمان روزانه با ۳۰mg (۰/۵mg/kg) از داروی پایه به خوبی سبب حفاظت علیه مالاریا فالسی‌پاروم و اواله می‌شود. به هر حال عوارض بالقوه استفاده طولانی مدت این دارو هنوز هم نگران‌کننده است و پریماکین تنها زمانی که استفاده از مفلوکین، مالارون و داکسی‌سیکلین میسر نباشد، برای این منظور توصیه می‌شود.

۴. اثر گامتوسیدی — دوز منفرد (۴۵ میلی‌گرمی) پریماکین برای کنترل عفونت‌زا نبودن گامتوسیت‌های پلاسمودیوم فالسی پاروم برای پشه استفاده می‌شود. این نوع درمان برای بیمار نفع بالینی ندارد، اما از انتقال بیماری به افراد دیگر جلوگیری می‌کند.

۵. عفونت پنوموسیستیس ژیرووسی — ترکیب کلیندامایسین و پریماکین رژیم جایگزینی برای درمان پنوموسیستیس، به‌ویژه در حالت‌های متوسط و خفیف بیماری است. این رژیم در مقایسه با دوزهای بالای تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول یا پنتامیدین، بهتر تحمل می‌شود، گرچه اثربخشی آن در درمان پنوموسیستیس پنومونی به خوبی مطالعه نشده است.

عوارض جانبی

پریماکین در صورت استفاده به میزان دوزهای توصیه شده، همواره به خوبی تحمل می‌شود. امّا به طور غیر شایع می‌تواند سبب تهوع، درد اپی‌گاستریک، کرامپ شکمی و سردرد شود. این علائم در دوزهای بالاتر و نیز در صورت مصرف دارو با معدهٔ خالی بسیار شایع‌تر هستند. اثرات جانبی جدی‌تر اما نادر، شامل لکوپنی، آگرانولوسیتوز، لکوسیتوز و آریتمی‌های قلبی است. دوزهای استاندارد پریماکین ممکن است سبب همولیز یا مت‌هموگلوبینوری (با سیانوز تظاهر می‌کند) به‌ویژه در صورت نقص G6PD یا سایر اختلالات ژنتیکی متابولیک گردد.

موارد منع مصرف و احتیاطات

استفاده از پریماکین در بیماران با سابقهٔ گرانولوسیتوپنی یا

مت‌هموگلوبینمی، افرادی که داروهای با خاصیت سرکوب‌کنندگی مغز استخوان (میلوساپرس‌کننده مانند کینیدین) دریافت می‌کنند و نیز افراد مبتلا به بیماری‌هایی که معمولاً اثرات سرکوب‌کنندگی مغز استخوان به جا می‌گذارند، باید خودداری کرد. این دارو هرگز به صورت تزریقی تجویز نمی‌شود، زیرا ممکن است سبب افت شدید فشارخون شود.

قبل از تجویز پریماکین، بیمار باید از لحاظ اختلال G6PD بررسی شود و در صورت کمبود، استراتژی درمان به صورت به تاخیرانداختن درمان با آن دارو، معالجه بیماری و عودهای متعاقب آن با کلروکین تغییر می‌کند. برای درمان بیماران با دوزهای استاندارد این دارو، باید وضعیت هماتولوژیک آنها به دقت مورد توجه قرار گیرد، یا درمان هفتگی با پریماکین (با دوز ۴۵ میلی‌گرم) به مدت ۸ هفته، تجویز شود. در افراد مبتلا به کمبود G6PD که اجداد آنها مدیترانه‌ای یا آسیایی بوده‌اند احتمال کمبود شدید بیشتر است، در حالی که در آنهایی که اجداد آفریقایی داشته‌اند، معمولاً نقص بیوشیمیایی متوسط است. این تفاوت در انتخاب استراتژی درمانی باید در نظر گرفته شود. به هر حال در صورت مشاهده علائمی از همولیز یا آنمی، ادامه درمان با پریماکین باید قطع شود. در دوران بارداری نباید استفاده شود زیرا خود جنین به نسبت دچار کمبود G6PD است و بنابراین ممکن است خطر همولیز او را تهدید کند.

آتوواکون

هیدروکسی نفتوکینون است (شکل ۲-۵۲) که ابتدا به عنوان داروی ضد مالاریا تولید شد و به عنوان جزئی از **مالارون**[1] برای درمان و پیشگیری مالاریا توصیه می‌شود. آتوواکون همچنین از سوی FDA برای درمان پنومونی متوسط تا خفیف پنوموسیستیس ژیرووسی تأیید شده است.

دارو فقط به صورت خوراکی تجویز می‌شود. میزان فراهمی‌زیستی آن کم و غیرقابل پیش‌بینی است، امّا جذب آن با غذاهای چرب، افزایش پیدا می‌کند. دارو به میزان خیلی زیاد به پروتئین متصل می‌شود و نیمه عمری حدود ۳-۲ روز دارد. قسمت عمدهٔ دارو بدون تغییر از راه مدفوع، دفع می‌شود. آتوواکون با تأثیر در پلاسمودیوم‌ها باعث اختلال در انتقال الکترون‌ها در میتوکندری می‌شود. این دارو در مقابل شیزونت‌های بافتی و اریتروسیتی فعال است که اجازه قطع پروفیلاکسی دارویی را فقط یک هفته بعد از پایان بودن در معرض بیماری را می‌دهد (در مقایسه با ۴ هفته برای مفلوکین یا داکسی‌سایکلین، که فعالیتی در مقابل شیزونت‌های بافتی ندارند).

استفاده اولیه آتوواکون[2] در درمان مالاریا احتمالاً نتایج خوبی در بر نخواهد داشت، زیرا انگل‌های مقاوم در طول درمان زنده مانده و انتخاب می‌شوند. مالارون ترکیب ثابتی از آتوواکون (۲۵۰ میلی‌گرم) و پروگوانیل[3] (۱۰۰mg) است که هم برای درمان و هم برای پیشگیری دارویی مالاریا فالسی‌پاروم بسیار مفید است و در حال حاضر در ایالات متحده برای هر دو منظور استفاده می‌شود. مالارون باید به صورت هر روزه تجویز شود (جدول ۲-۵۲). مزیت آن نسبت به مفلوکین و داکسی‌سیکلین نیاز به دوره‌های درمانی کوتاه‌تر، هم قبل و هم بعد از خطر انتقال مالاریا است، اما قیمت این دارو نسبت به بقیه داروها بیشتر است. این دارو باید همراه با غذا مصرف شود.

آتوواکون درمانی جایگزین برای عفونت پنوموسیستیس ژیرووسی محسوب می‌شود، اگرچه اثربخشی آن کمتر از تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول (داروی معمول در درمان این عفونت) است. دوز استاندارد آن ۷۵۰mg، دو بار در روز به مدت ۲۱ روز همراه با غذا است. اثرات جانبی شامل تب، تهوع، استفراغ، اسهال، سردرد و بی‌خوابی است. اثرات جانبی جدی با دارو خیلی کم است، اگرچه تجربه دارویی آن محدود است. آتوواکون همچنین در تعداد کمی از بیماران دچار نقص ایمنی مبتلا به توکسوپلاسموز که به سایر داروها پاسخ نمی‌دهند، مؤثر است، گرچه نقش آن در بهبود این بیماری هنوز مشخص نیست.

مالارون همواره به خوبی تحمل می‌شود. اثرات جانبی آن شامل درد شکمی، تهوع، استفراغ، اسهال، سردرد، بثورات است که در دوزهای درمانی بالاتر احتمال بروز آنها بیشتر است. افزایش برگشت‌پذیر سطوح آنزیم‌های کبدی نیز گزارش شده است. ایمن‌بودن استفاده از آن در طول بارداری نامشخص است و مصرف آن در بارداری توصیه نمی‌شود. مصرف آن در کودکان با وزن کمتر از ۵ کیلوگرم بی خطر می‌باشد. غلظت‌های پلاسمایی دارو در صورت استفاده همزمان با تتراسیکلین یا ریفامپین، در حدود ۵۰٪ کاهش پیدا می‌کند.

مهارکننده‌های سنتز فولات

مهارکننده‌های آنزیم‌های دخیل در متابولیسم فولات، بیشتر در رژیم‌های ترکیبی برای درمان و جلوگیری از مالاریا استفاده می‌شوند.

1- Malarone
2- Atovaquone
3- Proguanil

شیمی و فارماکوکینتیک

پریمتامین[1] ۲ و ۴ دی‌آمینوپیریمیدینی است که ساختاری مشابه تری‌متوپریم (فصل ۴۶ را ببینید) دارد. **پروگوانیل** مشتق بی‌گوانید است (شکل ۲–۵۲). هر دو دارو به آهستگی اما به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می‌شوند. ۶–۲ ساعت پس از یک دوز خوراکی مقادیر حداکثر پلاسمایی ایجاد می‌شود. این دارو به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود و نیمه عمر پاکسازی آن در حدود ۳/۵ روز است. مقادیر حداکثر پلاسمایی پروگوانیل، حدود ۵ ساعت پس از دوز خوراکی ایجاد می‌شود. نیمه عمر پاکسازی این دارو در حدود ۱۶ ساعت است. بنابراین برای پیشگیری دارویی، دوزهای روزانه این دارو مناسب هستند، در حالی که پریمتامین را می‌توان یک بار در هفته نیز تجویز کرد. پریمتامین قبل از دفع از بدن به میزان زیادی متابولیزه می‌شود، پروگوانیل یک پیش دارو است و تنها متابولیت فعال آن سیکلوگوانیل است. **فانسیدار**[2] ترکیب ثابتی از داروی سولفونامیدی **سولفادوکسین**[3] (۵۰۰mg در هر قرص) و **پریمتامین**[4] (۲۵mg در هر قرص) است که به خوبی جذب می‌شود. اجزای این ترکیب در عرض ۸–۲ ساعت به حداکثر سطح پلاسمایی خود می‌رسند. بیشتر از راه کلیه‌ها دفع می‌شوند. میانگین نیم عمر سولفادوکسین در حدود ۱۷۰ ساعت است.

اثر ضدمالاریایی و مقاومت

پروگوانیل و پریمتامین به آهستگی علیه اشکال اریتروسیتی سویه‌های حساس هر چهار گونه مالاریا انسانی عمل می‌کنند. پروگوانیل، همچنین تا حدی علیه اشکال کبدی نیز فعال است. هیچ یک از این دو دارو خاصیت گامتوسیتی یا اثربخشی کافی علیه مراحل پایدار کبدی پلاسمودیوم اواله و ویواکس ندارند. سولفونامیدها و سولفون‌ها علیه شیزونت‌های اریتروسیتی اثر ضعیفی دارند، امّا روی مراحل کبدی یا گامتوسیتی بی‌اثرند. این داروها به تنهایی به عنوان داروی ضد مالاریا استفاده نمی‌شوند، اما در ترکیب با سایر داروها مفیدند.

این دو دارو به صورت انتخابی سبب مهار دی‌هیدروفولات ردوکتاز پلاسمودیوم (آنزیم کلیدی در مسیر سنتز فولات) می‌شوند. سولفونامیدها و سولفون‌ها همچنین آنزیم دیگری از این مسیر به نام دی‌هیدروفولات سنتاز را مهار می‌کنند. همان طور که در فصل ۴۶ بیان شد (شکل ۲–۴۶)، ترکیب مهارکننده‌های این دو آنزیم اثرات سینرژیسم ایجاد می‌کنند.

در بسیاری از مناطق مقاومت به آنتاگونیست‌های فولات و سولفونامیدها در پلاسمودیوم فالسی‌پاروم شایع و در پلاسمودیوم ویواکس کمتر شایع است. مقاومت به دلیل جهش‌های اولیه در دی‌هیدروفولات ردوکتاز و دی‌هیدروپتروات سنتاز است که هر چه تعداد جهش‌ها بیشتر باشد، مقاومت بیشتر خواهد بود. در حال حاضر، مقاومت به طور جدی کارایی سولفادوکسین ـ پیریمتامین (فانسیدار) را برای درمان مالاریا در بسیاری مناطق محدود کرده، ولی در آفریقا بیشتر انگل‌ها فقط یک مقاومت متوسط را نشان می‌دهند، آن چنان که کارایی پیشگیرانه ضد فولات‌ها در مقابل مالاریا به نظر می‌رسد، ادامه می‌یابد. جهش‌های متفاوتی سبب مقاومت به داروهای مختلف می‌شوند و از این‌رو معمولاً مقاومت متقاطع دیده نمی‌شود.

کاربردهای بالینی

۱. پیشگیری دارویی ــ به علت وقوع مقاومت‌های مکرر، پیشگیری دارویی با یک آنتاگونیست فولات، دیگر توصیه نمی‌شود، اما از تعدادی از اینها در رژیم ترکیبی برای پیشگیری استفاده می‌شوند. ترکیب کلروکین (۵۰۰mg در هفته) و پروگوانیل (۲۰۰mg روزانه) در گذشته به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گرفت. ولی به دلیل مقاومت رو به افزایش نسبت به هر دو دارو، مدتی است استفاده از آنها توصیه نمی‌شود. فانسیدار و مالوپریم[5] (ترکیبی از پریمتامین و سولفون داپسون) هر دو با دوزدهی هفتگی علیه انگل‌های حساس مؤثرند، اما به علت عوارض و شیوع مقاومت نسبت به آنها، دیگر توصیه نمی‌شوند. نظر به محافظت از جمعیت در مناطق آندمیک، تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول، ترکیب ضد فولاتی که بیشتر در مقابل باکتری‌ها تا انگل‌های مالاریا فعال است، به طور فزاینده‌ای به عنوان درمان پیشگیرانه روزانه برای بیماران آلوده به HIV، در کشورهای در حال توسعه، مورد استفاده قرار می‌گیرد. گرچه این ترکیب نخست برای پیشگیری از عفونت‌های فرصت‌طلب و باکتریایی مشخص مربوط به HIV به‌کار می‌رفت، کارایی پیشگیرانه قوی در مقابل مالاریا در آفریقا دارد.

۲. درمان پیشگیرانه متناوب ــ استراتژی جدید برای کنترل مالاریا درمان پیشگیرانه متناوب است که در آن بیماران با خطر بالا، صرفنظر از وضعیت عفونتشان، درمان متناوب برای مالاریا، به‌ویژه با فانسیدار، که تک‌دوز و بافعالیت طولانی است، دریافت می‌کنند. این استراتژی در دوران بارداری پذیرفته شده است با مصرف ۲ یا تعداد بیشتری از دوزهای سولفادوکسین و پریمتامین

1- Pyrimethamine
2- Fansidar
3- Sulfadoxine
4- Pyrimethamine
5- Maloprim

پس از ۳ ماهه اول که در کشور آفریقا صورت می‌پذیرد در درمان پیشگیرانه متناوب در کودکان پذیرفته و تأیید نشده است اما WHO هم اکنون پیشگیری فصل از مالاریا را با آمودیاکین به علاوه سولفادوکسین و پریمتامین در کشورهای ساحل عاج در آفریقا، جایی که مالاریا به شدت فصلی بوده و نسبتاً به آنتی‌فولات‌ها مقاوم است، توصیه می‌شود متأسفانه در اغلب بقیه جاها مقاومت به شدت کارآئی آنتی‌فولات‌ها را کاهش داده است.

۳. درمان مالاریا فالسی‌پاروم مقاوم به کلروکین ـــ فانسیدار به طور معمول برای درمان مالاریا فالسی‌پاروم غیر بدون عارضه استفاده می‌شود و تا زمان‌های اخیر، در برخی کشورهای حارّه‌ای برای این مشکل درمان خط اول محسوب می‌شد. مزایای استفاده از این دارو دستور مصرف آسان (یک دوز منفرد خوراکی) و قیمت ارزان آن است. با این حال میزان مقاومت به این دارو در حال افزایش بوده و از این‌رو مدتی است تجویز فانسیدار توصیه نمی‌شود. به‌ویژه فانسیدار نباید در درمان مالاریای شدید استفاده شود، زیرا نسبت به سایر داروهای موجود، بسیار آهسته‌تر اثر می‌کند. همچنین فنسیدار به طور مطمئنی علیه مالاریا ویواکس مؤثر نیست و نیز روی مفیدبودن آن علیه پلاسمودیوم اواله و پلاسمودیوم مالاریا نیز هنوز مطالعات کافی انجام نشده است. آرتسونات به علاوه سولفادوکسین ـ پریمتامین توسط WHO در درمان مالاریای فالیسپاروم (جدول ۴-۵۲) توصیه می‌شود. اما بروز مقاومت کارآیی این رژیم را بیش از سایر ترکیبات توصیه شده محدود نموده است.

۴. توکسوپلاسموز ـــ پریمتامین در ترکیب با سولفادیازین داروی خط اول درمان توکسوپلاسموز شامل عفونت حاد، عفونت مادرزادی و نیز بیماری در افراد دچار نقص ایمنی، محسوب می‌شود. در بیماران دچار ضعف ایمنی، درمان با دوز بالا شروع و با دوزهای مزمن سرکوب‌کننده ادامه پیدا می‌کند. برای کاهش سرکوب مغز استخوان، فولینیک اسید نیز توصیه می‌شود. عوارض این ترکیب بیشتر ناشی از سولفادیازین است. جایگزینی سولفادیازین با کلیندامایسین نیز رژیم درمانی مؤثر دیگری است.

۵. پنوموسیستوز ـــ پنوموسیستیس ژیرووسی، عامل ایجاد پنوموسیتوز انسانی است و در حال حاضر بیماری قارچی تلقی می‌شود، امّا از آنجایی که با داروهای ضد پروتوزوئر و نه با ضد قارچ‌هادرمان می‌شود، در این فصل مورد بررسی قرار می‌گیرد. (گونهٔ مشابه این ارگانیسم پنوموسیستیس کارینی[1]، عامل ایجاد عفونت در حیوانات شناخته شده است). درمان خط اول پنوموسیستیس، تری‌متوپریم به علاوه سولفامتوکسازول (فصل ۴۶ را نیز ملاحظه کنید) می‌باشد. استاندارد درمانی، دوزهای وریدی یا خوراکی بالا (۱۵mg تری‌متوپریم و ۷۵mg سولفامتوکسازول هر روز در سه یا چهار دوز جداگانه) به مدت ۲۱ روز است. درمان با دوزهای بالا عوارض چشمگیری، به‌ویژه در بیماران مبتلا به ایدز ایجاد می‌کند. عوارض مهم شامل تهوع، استفراغ، تب، بثورات جلدی، لکوپنی، کاهش سدیم، افزایش آنزیم‌های کبد، آزوتمی، آنمی و ترومبوسیتوپنی هستند و اثرات ناشایع‌تر شامل واکنش‌های شدید پوستی، تغییر وضعیت روحی، پانکراتیت و کاهش کلسیم هستند. تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول همچنین داروی استاندارد برای پیشگیری از عفونت با پنوموسیستیس ژیرووسی در افراد دچار نقص ایمنی است و تجویز دوز آن به صورت یک قرص با دو برابر قدرت هر روز یا سه بار در هفته است. تجویز دوز پیشگیرانه در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی خیلی بهتر از دوزهای درمانی بالا قابل تحمل است، امّا بثورات، تب، لکوپنی یا هپاتیت در صورت بروز، تغییر دارو را به داروی دیگر الزامی می‌کند.

عوارض جانبی و احتیاطات

بیشتر بیماران به خوبی، پریمتامین و پروگوانیل را تحمل می‌کنند. علائم گوارشی، بثورات پوستی و خارش نادرند. زخم‌های دهان و طاسی با پروگوانیل گزارش شده است. استفاده از فانسیدار برای پیشگیری، به علت واکنش‌های جلدی ناشایع اما شدید از جمله اریتم (قرمزی) چند شکلی، سندروم استیونس ـ جانسون، و نکرولیز اپیدرمی نسجی دیگر توصیه نمی‌شود. به نظر می‌رسد، واکنش‌های شدید با تک دوز یا متناوب درمانی کمتر بروز می‌کنند. برای استفاده از دارو باید مزایای آن نسبت به خطر مالاریا فالسی‌پاروم سنجیده شود.

اثرات جانبی نادر که با تک دوز فانسیدار ممکن است بروز کنند، شامل عوارض هماتولوژیک، گوارشی، سیستم عصبی مرکزی است (همان اثراتی که با سایر سولفونامیدها نیز ممکن است بروز کنند) مالوپریم[2] به علت موارد بالای غیر قابل پیش‌بینی آگرانولوسیتوز دیگر برای پیشگیری دارویی توصیه نمی‌شود. آنتاگونیست‌های فولات باید در صورت نارسایی کبد یا کلیه با احتیاط استفاده شوند. پریمتامین در حیوانات اثر تراتوژنیک دارد، ولی فانسیدار در طول بارداری مشکلی پدید نمی‌آورد و به عنوان رژیم متناوب دارویی پیشگیرانه در طول دوران بارداری

1- P carinii
2- Maloprim

نتایج خوبی در بر داشته است. پروگوانیل در دوران بارداری بی‌خطر است. مکمل‌های فولات باید به طور روتین در بارداری مورد استفاده قرار گیرند، ولی در زنانی که درمان پیشگیرانه فانسیدار دریافت می‌کنند، باید از تجویزفولات تکمیلی با دوز بالا (مانند 5mg در روز) که ممکن است کارایی پیشگیرانه را محدود کند، خودداری شود. دوزاژ پیشنهادی استاندارد 0/4-0/6mg/d احتمال کمتری دارد که کارایی پیشگیرانه فانسیدار را تحت تأثیر قرار دهد.

آنتی‌بیوتیک‌ها

علاوه بر آنتاگونیست‌های فولات و سولفونامیدها، تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌ها هم فعالیت ضد مالاریایی متوسطی دارند. به نظر می‌رسد آنتی‌بیوتیک‌هایی که مهارکننده سنتز پروتئین باکتریایی هستند، با مهار سنتز پروتئین در ارگانلی شبه پروکاریوت پلاسمودیال به نام آپیکوپلاست، در مقابل انگل‌های مالاریا فعال هستند. هیچ آنتی‌بیوتیکی نباید به تنهایی در درمان مالاریا استفاده شود، زیرا اثر آنها نسبت به ضد مالاریاهای استاندارد بسیار آهسته‌تر است.

تتراسیکلین و داکسی‌سیکلین (فصل ۴۴ را ببینید) علیه شیزونت‌های اریتروسیتی تمام انگل‌های مالاریای انسانی فعالند اما علیه مراحل کبدی مؤثر نیستند. داکسی‌سیکلین همراه با کینین برای درمان مالاریافالسی پاروم استفاده می‌شود و سبب کاهش طول دورهٔ درمان و نیز تحمل بهتر این دارو می‌شود. پس از درمان ابتدایی مالاریای شدید با کینین، کینیدین یا آرتزونات داخل وریدی، داکسی‌سایکلین هم برای تکمیل دوره‌های درمانی به‌کار می‌رود. در تمام این موارد دوره درمانی یک هفته‌ای داکسی‌سایکلین تجویز می‌شود. داکسی‌سیکلین نیز داروی استانداردی برای پیشگیری دارویی به ویژه در مناطقی از آسیای جنوب شرق که میزان بالایی از مقاومت به سایر ضدمالاریاها از جمله مفلوکین وجود دارد، محسوب می‌شود. اثرات جانبی داکسی‌سیکلین، علائم گوارشی غیر مکرر، واژینیت کاندیدایی و حساسیت به نور است. از ایمنی آن در پیشگیری دارویی طولانی مدت ارزیابی کاملاً مشخصی انجام نشده است.

کلیندامایسین (فصل ۴۴ را ببینید)، به آهستگی روی شیزونت‌های اریتروسیتی اثر می‌کند و می‌تواند بعد از دورهٔ درمان کینین، کینیدین، یا آرتسونات در افرادی مانند بچه‌ها و زنان باردار که داکسی‌سیکلین برای آنها توصیه نمی‌شود، تجویز شود. آزیترومایسین، نیز دارای فعالیت ضدمالاریایی است و در حال حاضر به عنوان داروی مؤثر جایگزینی برای پیشگیری در دست مطالعه قرار دارد. اثر ضدمالاریایی فلوروکینولون‌ها به اثبات رسیده است، اما اثربخشی آنها برای درمان یا پیشگیری مالاریا کمتر از حد بهینه است.

آنتی‌بیوتیک‌ها علیه سایر پروتروزئرها نیز فعالند. تتراسیکلین و اریترومایسین درمان‌های جایگزین برای معالجهٔ آمبیازیس روده‌ای هستند. کلیندامایسین، در ترکیب با سایر داروها درمان مؤثری برای توکسوپلاسموز، پنوموسیستیس و بابزیوس است. اسپیرامایسین[1] یک آنتی‌بوتیک ماکرولیدی است که برای درمان توکسوپلاسموز اولیه در طول بارداری استفاده می‌شود. این درمان خطر بروز توکسوپلاسموز مادرزادی را کاهش می‌دهد.

هالوفانترین[2] و لومفانترین[3]

هالوفانترین هیدروکلراید یک فنانترن - متانول است و علیه مراحل اریتروسیتی (اما نه سایر مراحل) تمام چهارگونه مالاریای انسانی فعال است. جذب خوراکی آن متغیر است و با غذا افزایش پیدا می‌کند. به علت ملاحظات مربوط به عوارض نباید با وعده‌های غذایی مصرف شود. ۱۶ ساعت پس از مصرف، مقادیر حداکثر پلاسمایی ایجاد می‌شود. مکانیسم اثر آن شناخته شده نیست. نیمه عمر دارو حدود ۴ روز است. دفع عمدتاً بیشتر از راه مدفوع است. این دارو در ایالات متحده وجود ندارد (گرچه توسط FDA تأیید شده است)، امّا به گستردگی در کشورهای مالاریاخیز در دسترس است.

هالوفانترین (سه دوز ۵۰۰ میلی‌گرمی با فاصله‌های ۶ ساعته، و تکرار در یک هفته برای افراد غیرایمن) در مقابل بسیاری گونه‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم به سرعت مؤثر بوده ولی به دلیل جذب بدون قاعده و سمیت قلبی مصرف آن محدود شده است. این دارو برای پروفیلاکسی دارویی نباید مورد استفاده قرار گیرد. هالوفانترین همواره به خوبی تحمل می‌شود. شایع‌ترین اثرات جانبی آن، درد شکمی، اسهال، استفراغ، سرفه، بثورات، سردرد، خارش و افزایش آنزیم‌های کبدی است. مسأله مهم‌تر در این خصوص تغییرات عملکرد کبد و طولانی‌شدن فواصل QT و PR وابسته به دوز است. این اثر با دوزهای استاندارد دارو هم دیده می‌شود و زمانی که درمان قبلی با مفلوکین نیز وجود داشته باشد، بدتر می‌شود. موارد نادری از آریتمی‌های خطرناک و مرگ نیز گزارش شده‌اند. استفاده از این دارو در بیماران با نقص‌های هدایتی قلبی یا کسانی که به تازگی

1- Spiramycin
2- Halofuntrinl
3- Lumefantrine

مفلوکین مصرف کرده باشند، ممنوع است. هالوفانتزین در مطالعات حیوانی دارای عوارض جنینی بوده و بنابراین در دوران بارداری ممنوع است.

لومفانترین، آریل الکل وابسته به هالوفانترین است، که فقط به صورت دوز ثابت ترکیبی با آرتمتر (کوارتم) در دسترس قرار دارد. در حال حاضر درمان خط اول مالاریا فالسی‌پاروم بدون عارضه در بسیاری کشورهای آفریقایی است. و برای درمان مالاریا فالسی‌پاروم بدون عارضه در آمریکا، از سوی FDA تحت بررسی قرار دارد. نیمه عمر لومفانترین وقتی به صورت ترکیب استفاده می‌شود، تقریباً ۴ ساعت است. سطوح دارو ممکن است با تداخل با دیگر داروها، شامل آنهایی که متابولیسم سیتوکروم P3A4 را تحت تأثیر قرار می‌دهند، تغییر یابد، ولی این موضوع هنوز به طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته است. مشابه با هالوفانترین، جذب خوراکی لومفانترین هم بسیار متغیر بوده و وقتی همراه غذا مصرف شود جذب بهتری دارد. از آنجا که لومفانترین مشکلات مربوط به سمیت خطرناک هالوفانترین را ایجاد نمی‌کند، برای حداکثر کارایی ضد مالاریا کوارتم باید با غذای چرب مصرف شود. مصرف کوارتم به صورت دو بار در روز برای سه روز، برای درمان مالاریا فالسیپاروم بسیار مؤثر می‌باشد. کوارتم می‌تواند تا اندازه‌ای باعث طولانی‌شدن فاصله QT شود، ولی این موضوع از نظر بالینی قابل توجه نیست و دارو مخاطرات آریتمی خطرناکی که با هالوفانترین و کینیدین ایجاد می‌شود را ندارد. در حقیقت، کوارتم بسیار خوب تحمل می‌شود. شایعترین حوادث جانبی گزارش شده در کارآزمایی‌های دارو، اختلالات گوارشی، سردرد، سرگیجه، راش و خارش بوده و در بسیاری موارد این سمیت‌ها ممکن است ناشی از مالاریا زمینه‌ای یا داروهای همزمان مصرفی باشد تا ناشی از کوارتم.

■ آمیبیاز

آمیبیازیس[1]، عفونتی است که با آنتاموبا هیستولیتیکا[2] ایجاد می‌شود. این ارگانیسم می‌تواند موجب عفونت روده‌ای بی‌علامت، کولیت متوسط تا شدید، عفونت روده‌ای شدید (اسهال خونی (دیسانتری)، آمبوما[3]، آبسه‌های کبدی و سایر عفونت‌های خارج روده‌ای دیگر شود. داروی انتخابی در درمان آمیبیاز به وضعیت بالینی بیمار بستگی دارد (جدول ۵-۵۲).

درمان اشکال خاص آمیبیاز

۱. عفونت روده‌ای بی‌علامت ــ ناقلان بی‌علامت معمولاً در مناطق اندمیک، تحت درمان قرار نمی‌گیرند، اما در مناطق غیر آندمیک با ضد آمیب لومینال[4] درمان می‌شوند. استفاده از داروی ضدآمیب بافتی ضروری نیست. ضدآمیب‌های لومینال، دیلوکسانید فورات[5]، یدوکینول[6] و پارامومایسین[7] هستند. هر کدام از این داروها می‌توانند در یک دورهٔ درمانی تا حدود ۹۰-۸۰٪ سبب ریشه‌کنی حالت ناقل شوند. هم چنین در سایر اشکال دیگر آمیبیاز نیز استفاده از ضدآمیب لومینال مورد نیاز است.

۲. کولیت آمیبی ــ داروی برگزیده درمانی برای درمان کولیت آمیبی و دیسانتری، مترونیدازول به اضافه یک ضدآمیب لومینال است. تتراسیکلین‌ها و اریترومایسین نیز داروهای جایگزین دیگری درمان کولیت‌های متوسط هستند، امّا علیه عفونت خارج روده‌ای فعال نیستند. دهیدروامتین[8] یا امتین[9] نیز قابل استفاده است، امّا بهتر است به علت عوارض تجویز نشوند.

۳. عفونت‌های خارج روده‌ای ــ درمان برگزیده عفونت خارج روده‌ای، مترونیدازول به اضافهٔ ضدآمیب لومینال است. دورهٔ درمانی ۱۰ روزه مترونیدازول در بیش از ۹۵٪ آبسه‌های کبدی غیر دشوار سبب بهبود می‌شود. در مواقع غیرعادی که درمان اولیه با مترونیدازول دچار شکست شده باشد، آسپیراسیون آبسه‌ها و استفاده از کلروکین به اضافه تکرار دورهٔ درمانی با مترونیدازول انجام می‌شود. دهیدروامتین و امتین داروهای جایگزین ولی دارای عارضه هستند.

مترونیدازول[10] و تینیدازول[11]

مترونیدازول (نوعی نیتروایمیدازول[12]) (شکل ۳-۵۲) داروی برگزیده برای درمان آمیبیاز خارج لومنی است. این دارو سبب کشتن تروفوزوئیت‌ها می‌شود، امّا روی کیست‌های آنتاموبا تأثیری ندارد. این دارو به طور مؤثر سبب ریشه‌کنی عفونت‌های داخل و خارج روده‌ای می‌شود. تینیدازول مشابه نیتروایمیدازول است و با داشتن فعالیتی مشابه، پروفایل عوارض بهتر نسبت به مترونیدازول دارد؛ همچنین رژیم‌های دوزدهی ساده‌تری نیز دارد، و می‌تواند جایگزینی برای توصیه‌های درمانی زیر باشد.

1- Amebiasis
2- Entamoeba histolitca
3- Ameboma
4- Luminal amebicide
5- Diloxanide furoate
6- Iodoquinol
7- Paramomycin
8- Dehydroemetine
9- Emetine
10- Metronidazole
11- Tinidazole
12- Nitromidazole

جدول ۵-۵۲ درمان آمیبیازیس. تمامی فرآورده‌ها در ایالات متحده در دسترس نیستند[1]

وضعیت بالینی	داروی برگزیده و دوزاژ بزرگسالان	داروهای جایگزین با دوزاژ و بزرگسالان
عفونت روده‌ای بدون علامت	داروی لومنیال: دیلوکسانید فورات[2] ۵۰۰mg سه بار در روز به مدت ۱۰ روز **یا** یدوکینول، ۶۵۰mg سه بار در روز به مدت ۲۱ روز **یا** پارومومایسین، ۱۰mg/kg سه بار در روز به مدت ۷ روز	
عفونت روده‌ای خفیف تا متوسط	مترونیدازول، ۷۵۰mg سه بار در روز (یا ۵۰۰mg وریدی هر ۶ ساعت) به مدت ۱۰ روز **یا** تینیدازول، ۲g روزانه به مدت ۳ روز **به اضافه** داروی لومنیال (قسمت بالا را ملاحظه کنید)	داروی لومنیال (همانند بالا) **به اضافه** تتراسیکلین ۲۵۰mg سه بار در روز به مدت ۱۰ روز **یا به اضافه** اریترومایسین، ۵۰۰mg روزانه ۴ بار به مدت ۱۰ روز
عفونت روده‌ای شدید	مترونیدازول ۷۵۰mg سه بار در روز (یا ۵۰۰mg وریدی هر ۶ ساعت) به مدت ۱۰ روز **یا** تینیدازول، ۲g روزانه به مدت ۳ روز **به اضافه** داروی لومنیال (همانند بالا)	داروی لومنیال (همانند بالا) به اضافه تتراسیکلین ۲۵۰mg، ۳ روزی ۳ بار به مدت ۱۰ روز **یا به اضافه** دهیدروامتین[2] یا امتین ۱mg/kg زیرجلدی - یا عضلانی به مدت ۵-۳ روز
آبسه‌های کبدی، بیماری‌های آمیبی و سایر بیماری‌های خارج روده‌ای	مترونیدازول، ۷۵۰mg، روزانه ۳ بار (یا ۵۰۰mg وریدی هر ۶ ساعت) به مدت ۱۰ روز **یا** تینیدازول، ۲g روزانه به مدت ۵ روز **به اضافه** داروی لومنیال (همانند بالا)	دهیدروامتین[2] یا امتین، ۱mg/kg زیرجلدی یا عضلانی به مدت ۱۰-۸ روز و به دنبال آن (فقط در مورد آبسه‌های کبدی) کلروکین، ۵۰۰mg دو بار در روز به مدت ۲ روز و سپس ۵۰۰mg روزانه به مدت ۲۱ روز، **به اضافه** داروی لومنیال (همانند بالا)

۱. شیوهٔ مصرف خوراکی است، مگر نوع دیگری ذکر شده باشد.
۲. در ایالات متحده فقط از طریق سرویس دارویی CDC، آتلانتا (۳۶۷۰-۶۳۹-۴۰۴) قابل تهیه است.

فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل

مترونیدازول و تینیدازول خوراکی به سرعت جذب و با انتشار ساده به تمام بافت‌های بدن نفوذ می‌کنند. غلظت‌های داخل سلولی آن به سرعت به میزان سطوح خارج سلولی می‌رسد. غلظت‌های حداکثر پلاسمایی در ۳-۱ ساعت ایجاد می‌شوند. اتصال به پروتئین در هر دو دارو پایین است (۲۰-۱۰٪). نیمه عمر داروی دست نخورده برای مترونیدازول ۷/۵ و برای تینیدازول ۱۴-۱۲ ساعت است. مترونیدازول و متابولیت‌هایش در اصل از راه ادرار دفع می‌شوند. کلیرانس پلاسمایی مترونیدازول در بیمارانی که نقص عملکردی کبد دارند کاهش می‌یابد. گروه نیترو مترونیدازول در داخل باکتری‌ها و پروتوزئرهای حساس احیاء می‌شود. به نظر می‌رسد، محصولات واکنش‌پذیر احیاء شده، خاصیت ضد میکروبی دارند. مکانیسم تینیدازول نیز به همین صورت است.

کاربردهای بالینی

۱. آمیبیاز ـــ مترونیدازول یا تینیدازول داروهای انتخابی برای درمان تمام عفونت‌های بافتی ناشی از انتاموباهیستولیتیکا هستند. هیچ کدام از این داروها علیه انگل‌های لومینال کاملاً مؤثر نیستند و بنابراین حتماً برای اطمینان از ریشه‌کن‌شدن عفونت باید در همراهی با آمیب‌کش لومینال تجویز شوند.

۲. ژیاردیازیس[1] ـــ مترونیدازول داروی انتخابی درمان ژیاردیازیس است. دوزاژ مورد استفاده در این بیماری نسبت به آمیبیازیس بسیار کمتر است و از این‌رو بسیار بهتر تحمل می‌شود. با یک‌بار درمان حدود ۹۰٪ بهبود حاصل می‌شود. اثربخشی مترونیدازول نیز همین مقدار است.

۳. تریکومونیازیس[2] ـــ داروی انتخابی درمان آن مترونیدازول است و تک دوز ۲ میلی‌گرمی آن مؤثر است. ارگانیسم‌های مقاوم به مترونیدازول ممکن است سبب شکست درمان شوند. ممکن است تینیدازول علیه برخی از این ارگانیسم‌های مقاوم مفید باشد.

عوارض جانبی و احتیاطات

تهوع، سردرد، خشکی دهان یا مزهٔ فلز در دهان از عوارض شایع

1- Giardiasis 2- Trichomoniasis

می‌باشند. اثرات جانبی ناشایع‌تر، تهوع، اسهال، ضعف، بی‌خوابی، گیجی، برفک، بثورات، سوزش ادرار، ادرار تیره، سرگیجه، پاراستزی و نوتروپنی هستند. مصرف دارو همراه غذا با تحریکات گوارشی را کاهش می‌دهد. پانکراتیت و عوارض شدید سیستم عصبی (آتاکسی، آنسفالوپاتی، تشنج) نادر است. مترونیدازول اثری مشابه دی‌سولفیرام دارد و از این‌رو تهوع و استفراغ در صورت استفادهٔ الکل طی دورهٔ درمان، می‌تواند بروز کند. برای بیمارانی که دچار بیماری سیستم عصبی مرکزی هستند، باید با احتیاط تجویز شود. انفوزیون وریدی به ندرت می‌تواند سبب تشنج یا نوروپاتی محیطی شود. در بیمارانی که نارسایی شدید کلیه یا کبد دارند، دوزاژ باید تنظیم شود. تینیدازول نیز اثرات جانبی مشابهی دارد، اگرچه تا حدی نسبت به مترونیدازول تحمل بهتری دارد.

مشخص شده که مترونیدازول اثر ضدانعقادی مشابه ضدانعقادهای کومارینی[1] دارد. فنی‌توئین و فنوباربیتال می‌توانند سبب تسریع پاک‌سازی دارو از خون شوند، در حالی که سایمتیدین سبب کاهش کلیرانس پلاسمایی دارو می‌شود. در صورت مصرف همزمان با لیتیوم ممکن است، عوارض ناشی از لیتیم رخ دهد.

مترونیدازول و متابولیت‌هایش در باکتری‌ها، جهش‌زا هستند. مصرف مزمن دوزهای بالا در موش‌ها ممکن است سبب تومورزایی شود. درمورد تراتوژنیک‌بودن، اطلاعات محکمی در دست نیست. بهتر است در دوران بارداری یا برای زنانی که از بچه‌پرستاری می‌کند تجویز نشود؛ اگرچه ارتباط بین ناهنجاریهای مادرزادی و مصرف این دارو به وضوح ثابت نشده است.

یدوکینول

یدوکینول (دی‌یدوهیدروکسی کینین) هیدروکسی کینولین هالوژن‌دار شده است. اطلاعات فارماکوکینتیک در مورد آن بسیار اندک است اما ۹۰٪ در داخل روده باقی می‌ماند و به مدفوع ترشح می‌شود و باقی‌مانده دارو وارد جریان خون می‌شود. نیمه عمر دارو ۱۴-۱۱ ساعت است و به صورت گلوکورونید به داخل ادرار ترشح می‌شود. مکانیسم اثر دارو علیه تروفوزوئیت‌ها شناخته شده است. این دارو علیه ارگانیسم‌های موجود در لومن روده فعال است، اما روی تروفوزوئیت‌های دیوارهٔ روده یا بافت‌های خارج روده‌ای اثری ندارد.

عوارض جانبی غیر شایع شامل، اسهال (که اغلب پس از چند روز متوقف می‌شود). بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ درد شکم، سردرد، بثورات و خارش است. دارو گاهی سبب افزایش ید متصل به پروتئین در سرم و در نتیجه کاهش جذب ^{131}I[2] می‌شود که گاه تا ماهها ادامه پیدا می‌کند. برخی هیدروکسی کینولین‌ها در صورت استفاده طولانی مدت در دوزهای بالاتر از میزان توصیه شده، ممکن است سبب سیستم عصبی شدید شوند. در مورد یدوکینول چنین اثراتی با دوزاژ توصیه شده مشاهده نشده و هرگز نباید میزان بیشتری از این مقدار تجویز شود. برای کاهش عوارض گوارشی باید با غذا خورده شود. در بیمارانی با نوروپاتی بینایی، بیماری کلیه یا تیروئید یا بیماری کبدی غیر آمیبی باید با دقت تجویز شود. در صورت بروز اسهال پایدار یا علائم عوارض با یُد (درماتیت، کهیر، خارش، تب) درمان باید به سرعت متوقف شود. تجویز برای بیماران دارای عدم تحمل به ید ممنوع است.

دیلوکسانید فورات

مشتقی از دی‌کلرواستامید است. ضدآمیب لومینال مؤثری است، امّا روی تروفوزئیت‌های بافتی اثری ندارد. در معده، دیلوکسانید فورات به دیلوکسانید[3] و فوریک اسید[4] شکسته می‌شود، در حدود ۹۰٪ دیلوکسانید به سرعت جذب می‌شود و سپس به صورت گلوکورونیده در می‌آید که فوری به داخل ادرار ترشح می‌شود. دیلوکسانید جذب نشده مادهٔ ضد آمیبی فعال است. مکانیسم عمل دیلوکسانید فورات شناخته شده نیست. این دارو در ایالات متحده به صورت تجاری موجود نیست، اما در بعضی ترکیبات دارویی یافت می‌شود. این دارو به همراه یک ضدآمیب بافتی که معمولاً مترونیدازول است، برای درمان عفونت‌های شدید روده‌ای و خارج روده‌ای تجویز می‌شود. دیلوکسانید فورات اثرات جانبی جدی ایجاد نمی‌کند. نفخ با خوردن دارو شایع است، اما کرامپ‌های شکمی غیرشایع و بثورات نادر هستند. در دوران بارداری استفاده از آن توصیه نمی‌شود.

پارومومایسین سولفات

آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی (فصل ۴۵ را نیز ببینید) است که از مسیرگوارشی جذب بالایی ندارد. فقط به عنوان ضدآمیب لومینال استفاده می‌شود و هیچ اثری علیه عفونت‌های آمیبی خارج روده‌ای ندارد. مقدار کمی از دارو به آهستگی به صورت تغییر نیافته، بیشتر از راه فیلتراسیون گلومرولی جذب می‌شود. به هر حال در صورت وجود نارسایی کلیه ممکن است، دارو تجمع یافته

1- Coumarin-type anticoagulant
2- ^{131}I Uptake
3- Diloxanide
4- Furoic acid

و سبب عوارض کلیوی شود. پارومومایسین یک ضدآمیب لومینال است و احتمالاً نسبت به بقیه داروها، عوارض کمتری دارد. در مطالعه‌ای که به تازگی انجام شده، مزیت این دارو بر دیلوکسانید فورات در رفع عفونت‌های بدون علامت مشخص شده است. اثرات جانبی آن ناراحتی شکم و اسهال است که گهگاه بروز می‌کنند. در حال حاضر پارومومایسین تزریقی برای درمان لیشمانیوز احشایی به‌کار می‌رود که در ادامه فصل جداگانه مورد بحث قرار می‌گیرد.

امتین و دهیدروامتین

امتین آلکالوئید مشتق شده از گیاه ایپکاک[1] است و دهیدروامتین آنالوگ سنتتیک آن است. این داروها علیه تروفوزوئیت‌های انتاموبا هیستولیتیکا فعالند، امّا به علت عوارض عمده‌ای که ایجاد می‌کنند، استفاده از این دو دارو تنها به شرایط غیرمعمولی درمان مؤثر آمیبیاز و در صورتی که مترونیدازول پاسخگوی درمان نباشد، محدود شده است. دهیدروامتین بر امتین ارجح است، زیرا تا حدی عوارض آن کمتر است. این دو دارو برای کاهش علائم شدید بیماری باید در حداقل زمان مورد نیاز درمانی لازم (۵-۳ روز) و به صورت زیرجلدی (ترجیحاً) یا عضلانی و تحت نظارت، تزریق شوند. امتین و دهیدرومتین نباید به صورت وریدی تزریق شوند. شدت اثرات جانبی (که در صورت استفاده به مدت ۵-۳ روز شدت آنها همواره متوسط است)، با مصرف طولانی مدت افزایش می‌یابند. درد، حساسیت و آبسه‌های استریل در محل تزریق این اثرات جانبی عبارتند از: تهوع، استفراغ، ضعف و ناراحتی عضلانی و تغییرات جزئی در الکتروکاردیوگرام. عوارض جدی نیز از قبیل آریتمی‌های قلب، نارسایی قلب و افت فشارخون ممکن است بروز کند.

■ سایر داروهای ضد پروتوزئر

داروهای اولیه مورد استفاده در درمان تریپانوزومیاز آفریقایی جلوتر در جدول ۶-۵۲ و داروهای عفونت‌های پروتوزوایی در جدول ۷-۵۲ فهرست شده‌اند. داروهای مهم دیگر که در این فصل یا فصول دیگربررسی نمی‌شوند، در زیر موردبحث قرار می‌گیرند.

پنتامیدین

این دارو علیه پروتوزئرهای تریپانوزومی و پنوموسیستیس ژیرووسی فعال بوده، امّا بسیار پرعارضه است.

شیمی و فارماکوکینتیک

دی‌آمیدین آروماتیک است (شکل ۳-۵۲) که به صورت نمک ایزوتیونات[2] فرموله شده است. این دارو تنها به فرم تزریقی تجویز می‌شود. دارو به سرعت از جریان خون خارج می‌شود و نیمه عمری حدود ۶ ساعت دارد اما به میزان بالایی، به بافت‌ها متصل می‌شود. بنابراین پنتامیدین[3] تجمع پیدا می‌کند و به آهستگی و با یک نیمه عمر انتهایی در حدود ۱۲ روز از خون حذف می‌شود. تنها مقدار بسیار ناچیزی از پنتامیدین به سیستم عصبی مرکزی نفوذ می‌کند، بنابراین این دارو برای درمان عفونت تریپانوزومی آفریقایی سیستم عصبی مرکزی مؤثر نیست. این دارو به صورت استنشاقی به شکل پودر نرم گردی برای جلوگیری از پنوموسیستوز قابل استفاده است، اما جذب به داخل گردش خون سیستمیک پس از استنشاق ناچیز است. مکانیسم اثر دارو شناخته نشده است.

کاربردهای بالینی

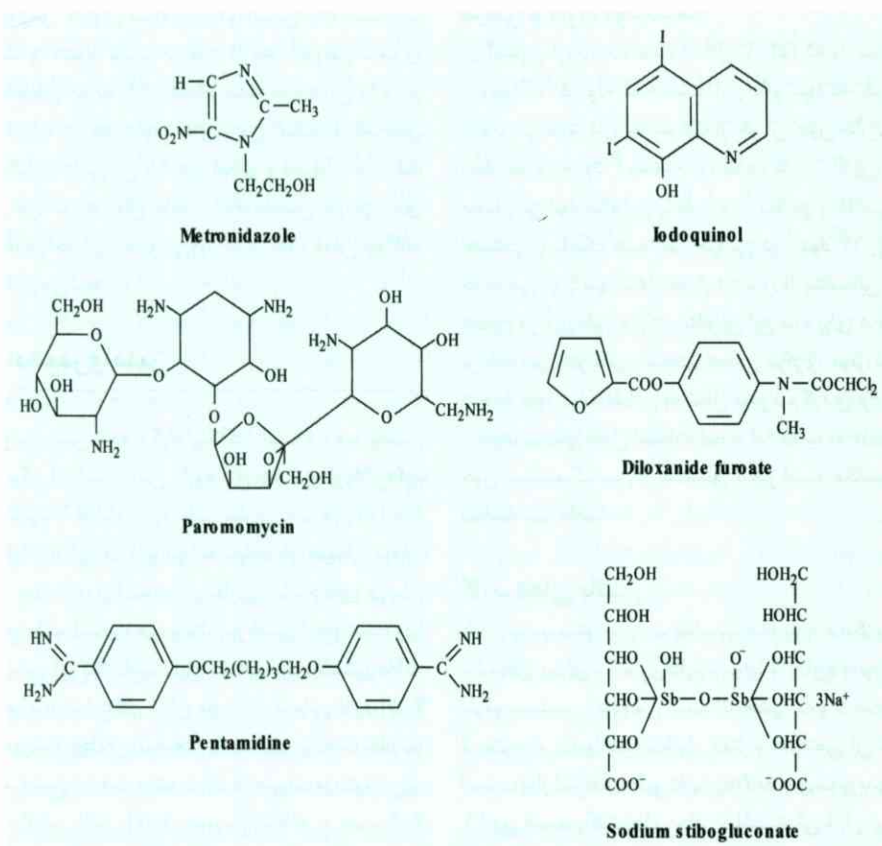
۱. پنوموسیستوزیس — پنتامیدین، درمان جایگزین شناخته شده‌ای برای بیماری‌های ریوی و خارج ریوی ناشی از پنوموسیستیس ژیرووسی است. اثربخشی دارو تا حدی نسبت به تریمتوپریم - سولفامتوکسازول کمتر و عوارض آن نیز بیشتر است. دوزاژ استاندارد دارو 3mg/kg/d به صورت وریدی، به مدت ۲۱ روز است. واکنش‌های جانبی ناشی از آن قابل توجه و شایع است. در حال حاضر چند رژیم دارویی مختلف برای درمان عفونت با پنوموسیستیس ژیرووسی تجویز می‌شود و بهترین دارو برای بیماران مبتلا به نوع شدید عفونت است که سایر داروها را تحمل نکرده‌اند یا به آنها پاسخ نداده‌اند.

جدول ۶-۵۲ درمان تریپانوزومیاز آفریقایی

بیماری	مرحله	داروی خط اول	داروهای جایگزین
آفریقای غربی	اولیه	پنتامیدین	سورامین، افلورنیتین
	درگیری CNS	افلورنیتین	ملارسوپرول، افلورنیتین، نیفورتیموکس
آفریقای شرقی	اولیه	سورامین	پنتامیدین
	درگیری CNS	ملارسوپرول	

۱. در آمریکا موجود است.

1- Ipecac
2- Isethionatesalt
3- Pentamidine



شکل ۳-۵۲. فرمول‌های ساختاری سایر داروهای ضد پروتوزوئر.

این دارو همچنین، داروی جایگزینی برای پروفیلاکسی‌های اولیه یا ثانویه علیه پنوموسیستوزیس در افراد دچار ضعف ایمنی از جمله مبتلایان به مرحلهٔ پیشرفته ایدز محسوب می‌شود. در این مورد پنتامیدین به صورت آئروسل استنشاقی (۳۰۰mg داروی استنشاقی برای یک ماه) تجویز می‌شود و به این صورت به خوبی تحمل می‌شود. اثربخشی دارو بسیار خوب است، امّا به وضوح کمتر از اثربخشی مصرف روزانه تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول است. به علت میزان هزینه و ناکارآمدبودن علیه بیماری‌های غیر ریوی بهتر است، تنها برای بیمارانی که نمی‌توانند کموپروفیلاکسی با سایر داروها را تحمل کنند، تجویز شود.

۲. تریپانوزومیازیس آفریقایی (بیماری خواب) ــ پنتامیدین از سال ۱۹۴۰ مورد استفاده قرار گرفته است و داروی انتخابی برای درمان مرحلهٔ نخست بیماری همولنفاتیک (خونی لنفی) ایجاد شده با تریپانوزوم بروسئی گامبینس[1] است. این دارو برای درمان بیماری خواب آفریقایی شرقی اولیه نسبت به سورامین در مرتبهٔ پایین‌تری قرار دارد. از این دارو نباید برای درمان تریپانوزومیازیس پیشرفته که در آن سیستم عصبی مرکزی نیز درگیر شده استفاده کرد. تعدادی از رژیم‌های دوزدهی برای دارو شرح داده شده‌اند، که بیشتر شامل ۴mg/kg-۲ روزانه یا به طور کلی ۱۵-۱۰ دوز، یک روز در میان است. این دارو برای کموپروفیلاکسی علیه تریپانوزومیازیس آفریقایی با دوز ۴mg/kg هر ۶-۳ ماه نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

1- Trypanosoma brucei gambiense

جدول ۷-۵۲ درمان سایر عفونت‌های پرتوزوایی. همهٔ فرآورده‌ها در ایالات متحده در دسترس نیستند[۱]

ارگانیسم ها یا وضعیت بالینی	داروی برگزیده[۲]	داروهای جایگزین
گونه‌های بابزیا	کلینداMایسین ۶۰۰mg سه بار در روز به مدت ۷ روز **به اضافهٔ** کینین، ۶۵۰mg به مدت ۷ روز	آتوواکون **یا** آزیترومایسین
بالانتیدیوم کلی	تتراسیکلین ۵۰۰mg و روزی ۴ بار به مدت ۱۰ روز	مترونیدازول ۷۵۰mg روزی ۳ بار به مدت ۵ روز
گونه‌های کریپتوسپوریدیوم	پاروموMایسین ۷۵۰-۵۰۰mg، ۳ یا ۴ بار در روز به مدت ۱۰ روز	آزیترومایسین، ۵۰۰mg روزانه به مدت ۲۱ روز
سیکلوسپورا کایتانزیس	تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول، ۱ قرص با دو برابر قدرت، روزی ۴ بار به مدت ۱۴-۷ روز	
دی‌آنتاموبا فراژیلیس	یدوکینول، ۶۵۰mg روزی ۳ بار به مدت ۲۰ روز	تتراسیکلین ۵۰۰mg روزی ۴ بار به مدت ۱۰ روز **یا** پاروموMایسین، ۵۰۰mg روزانه ۳ بار به مدت ۷ روز
ژیاردیا لامبلیا	مترونیدازول ۲۵۰mg روزی ۳ بار به مدت ۵ روز **یا** تینیدازول، 2g یکجا	فورازولیدون ۱۰۰mg، ۴ بار در روز به مدت ۷ روز **یا** آلبدانزول، ۴۰۰mg روزانه به مدت ۵ روز
ایزوسپورا بلی	تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول، یک قرص با قدرت دو برابر، روزی ۴ مرتبه به مدت ۱۰ روز و سپس دو بار در روز به مدت ۲۱ روز	پریمتامین، ۷۵mg روزانه به مدت ۱۴ روز **به اضافه** فولینیک اسید، ۱۰mg روزانه به مدت ۱۴ روز
میکروسپوریدیا	آلبندازول، ۴۰۰mg دو بار در روز به مدت ۳۰-۲۰ روز	
لیشمانیوزیس احشایی (L.donovani، L.chagasi، L.infantum) **یا** لیشمانیاز مخاطی (L.braziliensis)	سدیم استیبوگلوکونات، ۲۰mg/kg/d وریدی یا عضلانی به مدت ۲۸ روز	مگلومین آنتی‌موان[۳] **یا** پنتامیدین **یا** آمفوتریسین **یا** میلتفوزین[۳] **یا** پاروموMایسین
لیشمانیوزیس جلدی (L.tropica و L.major و L.braziliena و L.mexicana)	سدیم استیبوگلوکونات ۲۰mg/kg/d وریدی یا عضلانی به مدت ۲۰ روز	مگلومین آنتی‌موان یا آمفوتریسین **یا** پنتامیدین **یا** درمان موضعی یا داخل ضایعه‌ای
پنوموسیستیس ژیرووسی، پنوموسیستیس‌کارینی	تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول ۲۰-۱۵mg/kg/d برای جزء تریمتوپریم وریدی یا دو قرص با قدرت دو برابر هر ۸ ساعت به مدت ۲۱ روز	پنتامیدین **یا** تری‌متوپریم ـ داپسون **یا** کلینداMایسین **به اضافه** پریماکین **یا** آتوواکون
توکسوپلاسما گوندی حاد یا در مورد نقص ایمنی مادرزادی	پریمتامین **به اضافهٔ** کلینداMایسین **به اضافه** فولینیک اسید	پریمتامین **به اضافه** سولفادیازین **به اضافه** فولینیک اسید
حاملگی	اسپیرامایسین، 3g روزانه تا زمان زایمان	
تریکوموناس واژینالیس	مترونیدازول، 2g یکجا **یا** ۲۵۰mg سه بار در روز به مدت ۷ روز **یا** تینیدازول، 2g یکجا	
تریپانوزوم کروزی	نیفورتیموکس **یا** بنزنیدازول	

۱. اطلاعات اضافی را می‌توان از سرویس داروی بیماری انگلی، بخش بیماری‌های انگلی، مراکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، آتلانتا ۳۰۳۳۳، تلفن ۳۶۷۰-۶۳۹-۴۰۴ دریافت نمود.

۲. رژیم‌های نسبتاً با دوز ساده، تصویب شده، فراهم شده است. راه مصرف خوراکی است غیر از آن ذکر شده باشد. برای اطلاعات اضافی، سمیت‌ها، هشدارها و مجادلات راجع به میزان مصرف داروهایی که به‌ندرت استفاده می‌شوند و بسیاری از آنها به شدت سمی هستند، به متن مراجعه کنید.

۳. *پنوموسیستیس ژیرووسی (کارینی در حیوانات) در گذشته به علت‌مورفولوژی و حساسیت دارویی جزء پروتوزوئرها طبقه‌بندی می‌شد، امّا پژوهش‌های مولکولی اخیر شباهت بسیار زیاد آن را با قارچ‌ها نشان داده است.*

۳. لیشمانیازیس[1] ــ پنتامیدین، می‌تواند جایگزینی برای سدیم استیبوگلوکونات در درمان لیشمانیازیس احشایی (با اثر مشابه) باشد، گرچه مواردی از مقاومت به آن گزارش شده است. در برخی موارد که درمان با آنتی‌موان با شکست مواجه شده، مفید واقع شده است. دوزاژ دارو 2-4mg/kg عضلانی به صورت روزانه یا در روزهای دلخواه تا حداکثر ۱۵ روز است. این دارو همچنین با موفقیت سبب درمان لیشمانیازیس جلدی نیز شده است، امّا استفاده از آن به چنین منظوری شایع نیست.

عوارض جانبی و احتیاطات

پنتامیدین داروی فوق‌العاده پرعارضه‌ای است و اثرات جانبی در حدود ۵۰٪ بیمارانی که 4mg/kg/d دارو دریافت می‌کنند، بروز می‌کند. تزریق وریدی سریع می‌تواند منجر به موارد شدید افت فشارخون، تاکی‌کاردی، گیجی و نفس تنگی شود، بنابراین دارو باید به آهستگی (در طول بیش از ۲ ساعت) تزریق شود و بیمار باید در طول درمان با آن در حالت خوابیده قرار داشته و به دقت هم تحت نظر باشد. در تزریق عضلانی، درد در محل تزریق شایع است و گاهی آبسه‌های استریل ایجاد می‌شوند. عوارض پانکراسی شایع است. گاهی ۷-۵ روز پس از شروع درمان به علت ترشح ناکافی انسولین هیپوگلیسمی رخ می‌دهد که ممکن است برای روزها تا هفته‌ها ادامه داشته باشد و پس از آن نیز هیپرگلایسمی بروز کند. نارسایی برگشت‌پذیر کلیه نیز شایع است. سایر عوارض نامطلوب شامل بثورات، مزهٔ فلز در دهان، تب، علائم گوارشی، غیرعادی‌بودن آزمایش‌های عملکرد کبد، پانکراتیت حاد، هیپوکلسمی، ترومبوسیتوپنی، توهم و آریتمی‌های قلبی است. معمولاً پنتامیدین استنشاقی به خوبی تحمل می‌شود، اما ممکن است باعث سرفه، تنگی نفس و اسپاسم برونش‌ها شود.

سدیم استیبوگلوکونات[2]

آنتی‌مونیال‌های ۵ ظرفیتی (پنتاوالان) از جمله سدیم استیبوگلوکونات (پنتوستام[3]، شکل ۳-۵۲) و مگلومین آنتی‌موانات[4]، بیشتر داروهای خط اول درمان لیشمانیازیس احشایی و جلدی محسوب می‌شوند. بجز بخش‌هایی از هند، که کارایی این داروها به طور عمده کاهش یافته است. این داروها پس از تزریق وریدی (ترجیحاً) یا عضلانی به سرعت جذب می‌شوند. داروها در طول دو مرحله با یک نیمه عمر کوتاه اولیه (در حدود ۲ ساعت) و یک نیمه عمر انتهایی بسیار طولانی‌تر (بیش از ۲۴ ساعت) پاک می‌شوند. دوزدرمانی 20mg/kg/d یک بار در روز به صورت وریدی یا عضلانی به مدت ۲۰ روز در درمان لیشمانیازیس جلدی و ۲۸ روز در لیشمانیازیس احشایی و مخاطی جلدی (موکوکوتانئوس) مؤثر است.

مکانیسم عمل آنتی‌موان‌ها ناشناخته است. اثربخشی اینها برای گونه‌های مختلف، متفاوت هستند که احتمالاً ناشی از الگوهای منطقه‌ای مقاوم به دارو می‌باشد. میزان بهبود همواره بسیار خوب است، اما در برخی مناطق اندمیک مقاومت به سدیم استیبوگلوکونات در حال افزایش است، به عنوان مثال در هند که معمولاً داروهای دیگر مانند آمفوتریسین یا میتفوزین توصیه می‌شوند. برخی منابع درمان اولیه با سایر داروها (مانند آمفوتریسین B) در مناطقی که درمان با سدیم استیبوگلوکونات معمولاً بی‌اثر است (مانند قسمت‌هایی از هند) را توصیه کرده‌اند.

ابتدا عوارض جانبی کمی در شروع درمان با سدیم استیبوگلوکونات نمایان می‌شوند، امّا به تدریج با افزایش طول مدت مصرف، عوارض دارو نیز بیشتر نمود می‌یابد که بیشتر شامل علائم گوارشی، تب، سردرد، درد عضله، درد مفاصل و بثورات است. تزریق عضلانی می‌تواند بسیار دردناک باشد و منجر به ایجاد آبسه‌های استریل شود. تغییرات الکتروکاردیوگرافیک که اغلب شامل تغییرات موج T و طولانی‌شدن QT هستند نیز گاهی اتفاق می‌افتد. این تغییرات همواره برگشت‌پذیر هستند، اما ادامه درمان می‌تواند سبب بروز آریتمی‌های خطرناک شود. بنابراین در طول درمان الکتروکاردیوگرام بیمار باید حتماً مورد پایش قرار بگیرد. آنمی همولیتیک و عوارض شدید کبدی، کلیوی و قلبی نادر هستند.

نیتازوکسانید

پیش داروی نیتروتیازولیل ـ سالیسیل آمید است. این دارو به تازگی در ایالات متحده برای استفاده علیه **ژیاردیالامبلیا** و **کریپتوسپوریدیم پاروم** تأیید شده است. این دارو به سرعت جذب و به تیزوکسانید و کونژوگه‌های نیتروکسانید تبدیل می‌شود که سپس اینها نیز با ترشح به ادرار و مدفوع، دفع می‌شوند. متابولیت فعال تیزوکسانید، مسیر پیرووات به فردوکسین اکسید و ردوکتاز را مهار می‌کند. به نظر می‌رسد که پنتازوکسانید[5] علیه سویه‌های پروتوزئری مقاوم به مترونیدازول مؤثر است و به خوبی تحمل می‌شود. برخلاف مترونیدازول، این دارو و

1- Leishmaniasis
2- Sodium stibogluconate
3- Pentostam
4- Sodium stibogluconate
5- Nitazoxanide

متابولیت‌های آن اثرات جهش‌زایی ندارند. سایر ارگانیسم‌های حساس به این دارو شامل **انتاموبا هیستولیتیکا، هلیکوباکتر پیلوری، آسکاریس لومبریکوئیدس** و چندین نوع کرم پهن و **فاسیولا هپاتیکا** است. دوزاژ توصیه شده برای بزرگسالان ۵۰۰mg روزانه به مدت ۳ روز است.

سایر داروهای مفید برای درمان تریپانوزومیاز و لیشمانیاز

داروهایی که برای درمان تمام انواع تریپانوزومیازیس در دسترس هستند. از لحاظ ایمنی و نیز اثربخشی و یا هر دو به شدت غیرقابل اطمینان هستند. نحوهٔ دسترسی به این داروها نیز نگران‌کننده است زیرا اغلب بدون دریافت هزینه از سوی کمپانی‌های داروسازی در دسترس قرار می‌گیرند. برای لشمانیاز احشایی، سه داروی جدید امیدبخش، آمفوتریسین لیپوزومی، میلتفوسین و پارومومایسین هستند و ترکیب این عوامل نتایج بسیار رضایت بخشی را نشان داده‌اند.

A. سورامین

نفتیل آمین گوگرددار (سولفاته) است که در دهه ۱۹۲۰ تولید شد. این دارو درمان خط اول تریپانوزومیازیس شرق آفریقایی همولنفاتیک اولیه (عفونت ناشی از تریپانوزوم بروسئی رودوزینس) است، امّا به علت عدم توانایی نفوذ به سیستم عصبی مرکزی در درمان مراحل پیشرفتهٔ بیماری مؤثر نیست. نسبت به پنتامیدین، سورامین کارایی کمتری برای تریپانوزومیاز آفریقایی غربی اولیه دارد. مکانیسم عمل دارو شناخته نشده است. به صورت وریدی تجویز می‌شود و با اتصال بسیار محکم به پروتئین، فارماکوکینتیک بسیار پیچیده‌ای از خود نشان می‌دهد. نیمه عمر اولیه سورامین بسیار کم است، امّا نیمه عمر نهایی آن، حدود ۵۰ روز است. این دارو به آهستگی از کلیه‌ها دفع می‌شود.

سورامین پس از یک دوز آزمایشی[1] وریدی ۲۰۰ میلی‌گرمی تجویز می‌شود. رژیم‌های مورد استفاده در تجویز این دارو شامل 1g در روزهای ۱ و ۳ و ۷ و ۱۴ و ۲۱ یا هفته‌ای 1g به مدت ۵ هفته است. درمان ترکیبی با پنتامیدین می‌تواند سبب بهبود اثر دارو شود. سورامین همچنین برای پیشگیری دارویی از تریپانوزومیازیس آفریقایی نیز قابل استفاده است. عوارض جانبی با مصرف این دارو شایع است. واکنش‌های فوری از قبیل خستگی، تهوع، استفراغ و به صورت بسیار نادر تشنج، شوک و مرگ ممکن است رخ بدهد. واکنش‌های تأخیری شامل تب، بثورات، سردرد، پارستزی و نوروپاتی، ناهنجاری‌های کلیوی از قبیل پروتئینوری، اسهال مزمن، آنمی همولیتیک و آگرانولوسیتوز است.

B. ملارزوپرول[2]

ترکیب آرسنیکی سه ظرفیتی است که از سال ۱۹۴۹ تولید شده و درمان خط اول برای تریپانوزومیاز آفریقایی شرقی پیشرفته دستگاه عصبی مرکزی بوده و درمان خط دوم (پس از افلورنیتین) برای تریپانوزومیاز آفریقایی غربی پیشرفته است. این دارو پس از تزریق وریدی به سرعت دفع می‌شود، امّا غلظت‌های بالینی مناسبی از دارو طی ۴ روز در سیستم عصبی مرکزی انباشته می‌شوند. این دارو در پروپیلن گلیکول با انفوزیون وریدی آهسته با دوزاژ ۳/۶mg/kg/d برای ۴-۳ روز تجویز می‌شود که در صورت نیاز دوره‌های درمانی دارو با وقفه‌های هفتگی تکرار می‌شود. مشخص شده است که یک رژیم جدید دارویی شامل ۲/۲mg/kg دارو روزانه به مدت ۱۰ روز همان اثربخشی و عوارض مشاهده شده در سه دورهٔ درمانی به مدت ۲۶ روز را داشته است. ملارزوپرول فوق‌العاده پرعارضه است. استفاده از چنین داروی پرعارضه‌ای تنها در موارد شدید تریپانوزومیازیس پیشرفته و نبود دسترسی به داروهای جایگزین دیگر توصیه می‌شود. عوارض جانبی فوری شامل تب، تهوع، درد شکم و درد مفاصل است. مهم‌ترین عارضه دارو یک آنسفالوپاتی قابل برگشتی است که همواره طی نخستین هفتهٔ درمان (در ۱۰-۵٪ بیماران) و شاید به علت تکه‌تکه‌شدن تریپانوزوم‌ها در سیستم عصبی مرکزی، اتفاق می‌افتد. عواقب شایع آنسفالوپاتی ناشی از این دارو، ادم مغز، تشنج، کما و مرگ است. سایر عوارض جدی، بیماری‌های قلبی و کلیوی و واکنش‌های فوق حساسیتی هستند. شکست درمان با این دارو که به تازگی در مناطقی از آفریقا دیده شده، فرضیهٔ احتمال مقاومت به این دارو را تقویت می‌کند.

C. افلورنیتین[3]

افلورنیتین (دیَ‌فلورومتیل اورنیتین)، مهارکنندهٔ اورنی‌تین دکربوکسیلاز است و تنها داروی جدید تأیید شده برای درمان تریپانوزومیازیس آفریقایی در نیم قرن گذشته است. این دارو در حال حاضر درمان خط اول برای تریپانوزومیاز آفریقایی غربی پیشرفته بوده ولی برای بیماری آفریقایی شرقی مؤثر نمی‌باشد. افلورنیتین نسبت به ملارزوپرول عوارض کمتری دارد، امّا به

1- Test dose
2- Melarsoprol
3- Eflornithine

گستردگی آن در دسترس نیست. تا چندی پیش دسترسی به آن بسیار محدود بوده است. زمانی که دارو برای مصرف به عنوان کرم موبر موضعی تهیه شد، برای درمان تریپانوزومیاز نیز بیشتر در دسترس قرار گرفت. پس از تزریق وریدی، سطوح غلظت مناسبی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود، نیمه عمر پاک‌سازی دارو، حدود ۳ ساعت است. رژیم معمول این دارو ۱۰۰mg/kg به صورت تزریق وریدی هر ۶ ساعت یک بار و به مدت ۱۴-۷ روز (برای عفونت تازه تشخیص داده شده، ۱۴ روز مفیدتر است) است. افلورنیتین به نظر می‌رسد همچون ملارسوپرول بر علیه عفونت تریپانوزوما بروسئی گامبینز مؤثر است اما کارآئی آن علیه تریپانوزوما بروسئی رودزینز بواسطه مقاومت داروی بسیار اندک است. ترکیب افلورنیتین با یک دوره ۱۰ روزه نیفورتیموکس کارآئی زیادی علیه تریپانوزومیازیس آفریقائی دارد که نظیر اثرات رژیم ۱۴ روزه افلورنیتین به تنهائی است یه صورت درمان ساده و کوتاه مدت (تزریق هر ۱۲ ساعت برای ۷ روز)، سمیت ناشی از افلورنیتین بسیار معنی دارد شاخص است که شامل عوارض نظیر اسهال، استفراغ، کم‌خونی، ترومبوسیتوپنی، لکوپنی و تشنج است. این اثرات به‌طور کلی برگشت‌پذیر می‌باشند. افزایش تجربه مصرف افلورنیتین و افزایش دسترسی به این ترکیب در مناطق آندمیک سبب جایگزینی شدن این دارو به جای سورامین، پنتامیدین و ملارسوپول در درمان عفونت تریپانوزوما بروسئی و گامبینزی شده است.

D. بنزنیدازول

بنزنیدازول یک نیترواِیمیدازول خوراکی است که در درمان تریپانوزومیازیس آمریکایی (بیماری شاگاس) کاربرد دارد این دارو در مقایسه با نیفمور تیموکس کارآیی و بی‌خطری بیشتری دارد. توانایی هر دو این داروها در حذف انگل‌ها و پیشگیری از پیشرفت بیماری یا درمان سندرم‌های جدی ناشی از بیماری شاگاس مزمن به میزان کمتر از حد مطلوب است. فراهمی دارو در سال‌های اخیر مسئله جدی بوده است. دوز استاندارد بصورت ۵mg/kg/d در دو یا ۳ روز منقسم برای مدت و ۶۰ روز و به همراه غذا می‌باشد. سمیت با اهمیت که معمولاً برگشت‌پذیر است شامل راش (در ۲۰ تا ۳۰ درصد افرادی که درمان شده‌اند) نوروپاتی محیطی، علائم گوارشی و سرکوب مغز استخوان می‌باشد.

E. نیفورتیموکس

نیفورتیموکس یک نیتروفوران است یک داروی استاندارد در درمان بیماری شاگاس است. این دارو همچنین جهت درمان تریپانوزومیازیس آفریقائی و در ترکیب با افلورنیتین تحت بررسی است. این دارو پس از مصرف خوراکی به خوبی جذب شده و با نیمه عمر پلاسمائی حدود ۳ ساعت حذف می‌شود. دارو در دوزهای ۸ تا ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز در سه روز منقسم به همراه غذا به مدت ۶۰ تا ۹۰ روز مصرف می‌شود. سمیت وابسته به نیفورتیموکس بسیار رایج است. عوارض جانبی آن شامل تهوع، استفراغ، درد شکمی، تب، راش، سردرد، بی‌قراری، بی‌خوابی، نوروپاتی و تشنج می‌باشد. این اثرات غالباً برگشت‌پذیر بوده اما گاهی سبب قطع ادامه درمان بیش از کامل شدن دوره کامل درمان استاندارد می‌شود.

F. آمفوتریسین[1]

داروی ضد قارچی مهم (فصل ۴۸ را ببینید) و درمان جایگزین برای لیشمانیاز احشایی (به ویژه در مناطقی از هند که میزان مقاومت به سدیم استیبوگلوکونات بالاست) است. آمفوتریسین لیپوزومی کارایی عالی را با میزان مصرف ۳mg/kg/d داخل وریدی برای روزهای ۵-۱ و ۱۴ و ۲۱ نشان داده است. آمفوتریسین غیرلیپوزومی (۱mg/kg داخل وریدی یک روز در میان برای ۳۰ روز) که بسیار کم هزینه‌تر بوده، کماکان مؤثر است و به صورت گسترده در هند مورد استفاده قرار می‌گیرد. آمفوتریسین در برخی نواحی برای لیشمانیاز پوستی هم مورد استفاده قرار می‌گیرد. استفاده از آمفوتریسین و به خصوص فرآورده‌های لیپوزومی، در کشورهای در حال توسعه به دلیل مشکل بودن مصرف، هزینه و سمیت آن، محدود شده است.

G. میلتفوسین[2]

میلتفوسین آنالوگ آلکیل فسفوکولین است که اولین داروی مؤثر برای درمان لیشمانیاز احشایی است. اثربخشی عالی آن برای درمان لیشمانیاز احشایی به تازگی در هند مشخص شده است، جایی که دارو به صورت خوراکی (۲/۵mg/kg/d با جدول زمانی میزان مصرف متغیر) برای ۲۸ روز به‌کار می‌رود. همچنین، به تازگی نشان داده شده است که دارو در رژیم‌های شامل تک‌دوز آمفوتریسین لیپوزومی و ۷ تا ۱۴ روز میلتفوسین به دنبال آن، مؤثر بوده است. دوره ۲۸ روزه میلتفوسین (۲/۵mg/kg/d) برای درمان لشمانیاز پوستی دنیای جدید هم مؤثر بوده است. تهوع و اسهال از اثرات جانبی شایع، اما زودگذر است. افزایش موقت آنزیم‌های کبد و عوارض کلیوی نیز با این دارو دیده می‌شود. به علت اثرات تراتوژنیک در دوران بارداری یا برای زنانی قصد دارند، در فاصلهٔ دو ماه از درمان باردار شوند، نباید تجویز شود.

1- Amphotericin
2- Miltefosine

این دارو در درمان لیشمانیاز احشایی در هند و چند کشور دیگر مصرف می‌شود و سبب محدود شدن سایر داروها از قبیل داروهای تزریقی شده است. همچنین سمیت و مقاومت سایر داروها را ندارد. این دارو درمان انتخابی برای این بیماری است مقاومت به میلتفوسین در شرایط in vitro نشان داده شده است.

H. پارومومایسین

پارومومایسین سولفات یک آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزید است که تا این اواخر در انگل‌شناسی فقط برای درمان خوراکی عفونت‌های انگلی روده‌ای استفاده می‌شد (متن قبلی را ببینید). این دارو به تازگی برای درمان لشمانیاز احشایی توسعه یافته است. این دارو بسیار ارزان‌تر از آمفوتریسین یا میلتفوسین است. یک کارآزمایی در هند کارایی عالی دارو را در بیماری نشان داده که دوز داخل عضلانی روزانه ۱۱mg/kg برای ۲۱ روز آن، موجب ۹۵٪ درمان شده و نسبت به آمفوتریسین در مرتبه پایین‌تری قرار ندارد. دارو برای درمان لشمانیاز احشایی در هند در سال ۲۰۰۶ ثبت شد. اما کارآزمایی‌های اخیر کارآیی ضعیفی را در آفریقا نشان داد. کارایی و سرعت بهبودی در پارومومایسین به‌طور معنی‌داری بیشتر از سدیم‌استیبوگلوکونات است. در تحقیقات ابتدایی، پارومومایسین به خوبی تحمل می‌شد، با درد تزریق خفیف شایع، سمیت گوشی غیرشایع و افزایش آنزیم‌های کبدی به صورت برگشت‌پذیر، و بدون سمیت کلیوی، پارومومایسین بسیار کم هزینه‌تر از آمفوتریسین لیپوزومی یا میلتفوسین بوده که درمان‌های جدید نویدبخش دیگری برای لشمانیاز احشایی است.

I. ترکیب دارویی مورد استفاده در لیشمانیوز احشایی

مصرف ترکیب دارویی جهت پیشبرد کارآیی، کوتاه نمودن دوره درمان و کاهش انتخاب و مقاومت به تازگی مورد توجه قرار گرفته است. در کارآزمایی‌هایی بالینی اخیر در هند در مقایسه با استاندارد ۳۰ روز (درمان به صورت یک روز در میان) و به همراه آمفوتریسین، هیچگونه کارآیی بیشتر و کاهش عوارض جانبی با دوز منفرد لیپوزومی آمفوتریسینی به اضافه دوره ۷ روزه میلتفوسین، یک دوز لیپوزومی آمفوتریسین به اضافه دوره ۱۰ روزه پارامومایسین یا دوره ۱۰ روزه میلتفوسین به اضافه پارامومایسین مشاهده نشد. در کارآزمایی در شرق آفریقا در مقایسه با دوره درمان استاندارد ۳۰ روز استیبوگلوکونات کارآیی مشاهده با درمان ۱۷ روزه با سدیم استیبوگلوکونات به علاوه پارامومایسین گزارش شد.

پاسخ مطالعه مورد

این کودک مبتلا به مالاریای فالسیپاروم حاد بوده و بی‌حالی و آزمون‌های غیر طبیعی آزمایشگاهی وی با پیشرفت بیماری تشدید می‌شود. وی بایستی در بیمارستان بستری شده و فوراً تحت درمان وریدی با آرتزونات و در صورت در دسترس نبودن، با کینیدین یا کینین به صورت وریدی درمان شود. وی بایستی از نظر پیشرفت بیماری مالاریا به دقت مورد کنترل قرار گیرد. در موارد خاص وجود اختلالات عصبی، کلیوی و ریوی و در صورت درمان بیمار با کینین یا کینیدین، سمیت بالقوه محتمل در این داروها نیز بایستی به دقت پایین شده و کنترل شود.

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
Albendazole	Albenza
Artemether/lumefantrine	Coartem, Riamet
Artesunate*	
Atovaquone	Generic, Mepron
Atovaquone-proguanil	Malarone
Benznidazole*	
Chloroquine	Generic, Aralen
Clindamycin	Generic, Cleocin
Doxycycline	Generic, Vibramycin
Eflornithine	Vaniqa, Ornidyl
Iodoquinol	Diquinol, Yodoxin
Mefloquine	Generic, Lariam
Melarsoprol*	Mel B
Metronidazole	Generic, Flagyl

Generic Name	Available As
Nifurtimox*	
Nitazoxanide	Alinia
Paromomycin	Generic, Humatin
Pentamidine	Pentam 300, Pentacarinat, pentamidine isethionate, Nebupent (aerosol)
Primaquine	Generic
Pyrimethamine	Daraprim
Quinidine gluconate	Generic
Quinine	Generic
Sodium stibogluconate*	
Sulfadoxine-pyrimethamine	Fansidar
Suramin*	
Tinidazole	Generic, Tindamax

*Available in the USA only from the Drug Service, CDC, Atlanta, Georgia (phone: 404-639-3670; http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/index.html).

فـصـل

۵۳ فارماکولوژی بالینی داروهای ضد کرم

مطالعه مورد

مرد ۲۹ سالهای اهل پرو، با یک یافته ناگهانی وجودیک کیست به ابعاد ۱۰×۸×۸cm در محوطه بطنی خود که با اسکن توموگرافی کامپیوتری (CT) مشخص شد، مراجعه میکند. این بیمار اظهار دارد که در طی ۲ روز گذشته درد شکمی و تب داشته و ارزیابیهای بالینی و CT اسکن وی بیانگر آپاندیسیت میباشد. علائم بالینی پس از جراحی لاپاراسکوپی آپاندیسیت (برداشت آپاندیس) برطرف میشود. ۵ سال پیش بیمار از روستایی به ایالات متحده آمریکا مهاجرت میکند. شغل خانواده وی خرید و فروش پوست گوسفند بوده است. پدر و خواهر وی نیز پیش از این تحت جراحی شکمی قرار گرفته و اما جزئیات تشخیصی آنها در دسترس نیست. تشخیص افتراقی شما چه بوده؟ طرح تشخیصی و درمانی شما چیست؟

■ دارودرمانی عفونتهای کرمی

کرمها ارگانیسمهای چند سلولی هستند که تعداد زیادی از انسانها را آلوده کرده، و طیف گستردهای از بیماریهاراایجاد مـیکنند. بیش از یک میلیارد نفر با نماتودهای رودهای و میلیونها نفر با نماتودهای رشتهای، فلوکها و کرمهای نواری آلوده میباشند. این موجودات حتی در حیوانات اهلی مشکلات به مراتب بزرگتری با سبب میشوند. داروهای بسیاری، که مستقیماً بر علیه اهداف متفاوت عمل میکنند، برای درمان عفونتهای کرمی در دسترس هستند. در بیشتر موارد، به خصوص در دنیای در حال توسعه، هدف کنترل عفونت و حذف حداکثر انگلهایی است که علایم بیماری را کنترل میکنند و همین طور کاهش انتقال عفونت است. در موارد دیگر، حذف کامل انگلها هدف درمانی است، گرچه این هدف با عفونتهای کرمی معین میتواند رقابت کند، که علت آن کارآیی محدود داروها و عفونت دوباره پس از درمان، در مناطق آندمیک است.

در جدول ۱-۵۳ عفونتهای کرمی مهم به همراه داروهای انتخابی و جایگزین برای درمان هر عفونت ذکر شدهاند. در ادامه متن این داروها به ترتیب حروف الفبا بررسی میشوند. به طور کلی قبل از شروع درمان، انگلهای عامل بیماری باید شناسایی شوند.

آلبندازول

داروی ضد کرم با گستره وسیع و داروی انتخابی تأیید شده در ایالات متحده برای درمان بیماری هیداتیت و سیستیسرکوز است. این دارو همچنین در درمان عفونت با کرمهای قلابدار، کرمک، آسکاریس، تریکوریازیس و استرونژیلوئیدیازیس، نیز استفاده میشود.

فارماکولوژی پایه

آلبندازول[1] نوعی بنزایمیدازول کاربامات[2] است. پس از خوردن به صورت نامنظم جذب و سپس به سرعت در کبد با متابولیسم درجهٔ اول به متابولیت فعال آلبندازول سولفوکساید تبدیل میشود (جذب آن با خوردن غذای چرب افزایش مییابد). ۳ ساعت پس از خوردن دوز ۴۰۰ میلیگرمی خوراکی، غلظتهای حداکثر متغیر پلاسمایی آن ایجاد میشوند. نیمه عمر دارو در پلاسما، ۱۲-۸ ساعت است. سولفوکساید، در اصل به پروتئین متصل شده، به خوبی در بافتها منتشر شده و وارد صفرا، مایع مغزی نخاعی و کیستهای هیداتیت میشود. متابولیتهای این دارو با ادرار دفع میشوند.

1- Albendazole
2- Benzimidazole carbamate

جدول ۱-۵۳ داروهای کاربردی برای درمان عفونت‌های کرمی[1]

ارگانسیم عفونت‌زا	داروی برگزیده درمان	داروهای پیشنهادی
کرم‌های حلقوی (نماتودها)		
آسکاریس لومبرکوئیدس (کرم حلقوی)	آلبندازول[1] یا پیرانتل پاموآت یا مبندازول	ایورمکتین، پیپرازین
تریکوریس تریکیورا (کرم شلاقی)	مبندازول یا آلبندازول	ایورمکتین
نکاتور آمریکانوس (کرم قلابدار)؛ انکیلوستوما دئودناله (کرم قلابدار)	آلبندازول یا مبندازول یا پیرانتل پاموات	
استرونژیلوئیدس استرکورالیس (کرم قلابدار)	ایورمکتین	تیابندازول، آلبندازول
انتروبیوس ورمیکولاریس (کرمک)	مبندازول یا پیرانتل پاموات	آلبندازول
تریشینلا اسپیرالیس (تریشینوزیس)	مبندازول یا آلبندازول؛ در عفونت‌های شدید کورتیکواستروئید اضافه می‌شود.	
گونه‌های تریکواسترونژیلوس	پیرانتل پاموات یا مبندازول	آلبندازول
لارو جلدی مهاجر (تخریب خزنده)	آلبندازول یا ایورمکتین	تیابندازول (موضعی)
لارو احشایی مهاجر	آلبندازول	مبندازول
آنژیواسترونژیلوس کانتونیزیس	آلبندازول یا مبندازول	
ووشریا بانکروفتی (فیلاریاز)؛ بروژیا مالایی (فیلاریاز)؛ ائوزینوفیلی حاره‌ای؛ لوالوا (لویاز)	دی‌اتیل کاربامازین	ایورمکتین
اونکوسرکاولوولوس (اونکوسرکیازیس)	ایورمکتین	
دراکونکولوس مدیننسیس (کرم گینه‌ای)	مترونیدازول	مبندازول یا تیابندازول
کپیلاریا فیلیپینزیس (کپیلاریازیس روده‌ای)	آلبندازول	مبندازول
فلوک‌ها (ترماتودها)		
شیستوزوما هماتوبیوم (فیلاریازیس)	پرازی‌کوانتل	متریفونات
شیستوزوما مانسونی	پرازی‌کوانتل	اکسامنیکین
شیستوزوما ژاپونیکوم	پرازی‌کوانتل	
کلونورشیزسینسیس (فلوک کبد)؛ گونه‌های اوپیس تورکیس	پرازی‌کوانتل	آلبندازول
پاراگونیموس وسترمانی (فلوک ریه)	پرازی‌کوانتل	بیتیونول
فاسیولا هپاتیکا (فلوک کبد گوسفند)	بیتیونول یا تری‌کلابندازول	
فاسیولوپزیس بوسکی (فلوک روده بزرگ)	پرازی‌کوانتل یا نیکلوزامید	
هتروفیس هتروفیس، متاگونیموس یوکوگاوی، (فلوک‌های روده کوچک)	پرازی‌کوانتل یا نیکلوزامید	
کرم‌های نواری (سستودها)		
تنیا ساژیناتا (کرم نواری گاو)	پرازی‌کوانتل یا نیکلوزامید	مبندازول
دیفیلوبوتریوم لاتوم (کرم نواری ماهی)	پرازی‌کوانتل یا نیکلوزامید	
تنیا سولیوم (کرم نواری خوک)	پرازی‌کوانتل یا نیکلوزامید	
سیستی سرکوز (مرحله لاروی کرم نواری خوک)	آلبندازول	پرازی‌کوانتل
هایمنولپیس نانا (کرم نواری کوتوله)	پرازی‌کوانتل	نیکلوزامید، نیتازوکسانید
اکینوکوکوس گرانولوزوس (بیماری هیداتید)؛ اکینوکوکوس مولتی لوکولاریس	آلبندازول	

اطلاعات اضافی را می‌توان از سرویس دارویی بیماری انگلی، بخش بیماری‌های انگلی، مراکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، آتلانتا ۳۰۳۳۳، تلفن ۳۶۷-۶۳۹-۴۰۴ دریافت نمود. برخی از داروهای فهرست شده در آمریکا در دسترس عمومی نیستند.

به نظر می‌رسد که بنزایمیدازول‌ها با مهار سنتز میکروتوبول‌ها اثر خود بر نماتودها اعمال می‌کنند. آلبندازول، نیز در بیماری هیداتیت، سیستی‌سرکوز، آسکاریازیس و عفونت کرم‌های قلابدار اثرات لاروکشی[1] و در عفونت آسکاریازیس، آنسیکلوستومیازیس و تریکوریاز اثر تخم‌کشی[2] دارد.

کاربردهای بالینی

این دارو برای درمان انگل‌های داخل لومنی باید با معدهٔ خالی خورده شود، امّا برای درمان انگل‌های بافتی باید با غذای چرب مصرف شود.

۱. آسکاریازیس، تریشوریازیس و عفونت‌های ناشی از کرمک و کرم‌های قلابدار ــ برای بزرگسالان و کودکان بالاتر از ۲ سال با آسکاریازیس و عفونت‌های کرم‌های قلابدار، درمان شامل تک دوز ۴۰۰mg خوراکی (در عفونت‌های آسکاریس شدید برای ۳-۲ روز و در عفونت‌های کرمک به مدت ۲ هفته درمان تکرار شود) است. این درمان به میزان خوبی سبب بهبود شده و نیز سبب کاهش چشمگیر تعداد تخم‌های انگل در موارد درمان نشده، می‌شود. در عفونت‌های کرم‌های قلاب‌دار و ترشیویازیس، آلبندازول بصورت ۴۰۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی یک بار در روز به مدت ۳ روز توصیه می‌شود. علاوه بر آلبندازول، مبندازول نیز همین کارآئی را دارد. علاوه بر آن ترکیب مبندازول و آلبندازول به همراه آیورمکتین در درمان ترشیوریازیس به طور معنی‌داری پیامد درمان را افزایش می‌دهد.

۲. بیماری هیداتیت ــ آلبندازول، داروی انتخابی در درمان پزشکی این بیماری است و در کنار برداشتن با جراحی یا آسپیراسیون کیست‌ها بسیار مفید خواهد بود. فعالیت آن علیه اکینوکوکوس گرانولوزوس، بیشتر از اکینوکوکوس مولتیلولوکاریس است. دوزدهی این دارو به صورت ۴۰۰mg دو بار در روز به مدت یک ماه یا بیشتر است. درمان روزانه به مدت ۶ ماه به خوبی تحمل می‌شود. دارو باید با غذا مصرف شود. یکی از استراتژی‌های درمانی برای این بیماری، درمان با آلبندازول و پرازی‌کوانتل برای ایجاد پاسخ بالینی پس از یک ماه یا بیشتر است و بسته به پاسخ، درمان با دارودرمانی یا دارودرمانی همراه با جراحی ادامه پیدا می‌کند.

۳. نروسیستی‌سرکوزیس[3] ــ شیوه‌های درمانی این بیماری مورد بحث است، زیرا برتری واضح درمان ضد کرمی نسبت به درمان با کورتیکواستروئیدها دیده نشده و حتی گاهی باعث بدترشدن بیماری نیز می‌شود. درمان بیشترین اثر را روی کیست‌های علامت‌دار پارانشیمی یا درون بطنی خواهد داشت. کورتیکواستروئیدها معمولاً با داروی ضد کرم برای کاهش التهاب ناشی از ارگانیسم‌های مرده تجویز می‌شوند در حال حاضر بیشتر استفاده از آلبندازول به پرازی‌کوانتل به علت دورهٔ درمانی کوتاه‌تر، هزینه کمتر، نفوذ بهتر به داخل فضای ساب آراکنوئیدی و سطوح بالاتر دارو در پلاسما (برخلاف سطوح پایین پرازی‌کوانتل) در هنگام تجویز همزمان با کورتیکواستروئیدها، ترجیح داده می‌شود. دوزاژ تجویزی آلبندازول، ۴۰۰mg دو بار در روز به مدت حداکثر ۲۱ روز است.

۴. سایر عفونت‌ها ــ آلبندازول، داروی برگزیده برای درمان لارو جلدی مهاجر (میگرانس[4]) (۴۰۰mg روزانه به مدت ۳ روز)، لارو احشایی مهاجر (میگرانس) (۴۰۰mg دو بار در روز به مدت ۵ روز)، کپیلاریاز روده‌ای[5] (۴۰۰mg دو بار در روز به مدت ۱۰ روز)، عفونت‌های میکروسپوریدیومی (۴۰۰mg دو بار در روز برای ۲ هفته یا بیشتر) و گناتوستومیازیس[6] (۴۰۰mg دو بار در روز به مدت ۳ هفته) است. این دارو همچنین علیه تریشینوزیس[7] (۴۰۰mg دو بار در روز به مدت ۲-۱ هفته) و کلونورکیازیس[8] (۴۰۰mg دو بار در روز به مدت یک هفته) کاربرد دارد. گزارش‌هایی مبنی بر مفیدبودن دارو در درمان اپیستورشیازیس[9]، توکسوکاریازیس[10] و لویازیس[11] و نیز گزارش‌های ضد و نقیضی از مفیدبودن آن در درمان ژیاردیاز و تنیاز ارائه شده است. از آلبندازول در برنامه‌های کنترلی فیلیاریازیس لنفی استفاده می‌شود، امّا به نظر می‌رسد که این دارو نسبت به دی‌اتیل کاربامازین یا ایورمکتین برای این منظور اثرات کمتری داشته باشد. آلبندازول برای درمان تجربی آن دسته که از مناطق گرمسیری یا ائوزینوفیلی تشریح نشده پایدار بازگشته‌اند، پیشنهاد می‌گردد. آلبندازول کارآئی بسیار زیادی در درمان عفونت‌های انگلی دارد که این زمینه با مترونیدازول قابل مقایسه است.

عوارض جانبی، موارد منع مصرف احتیاطات

در طول ۳-۱ روز از مصرف این دارو، تقریباً هیچ عارضهٔ مشخصی ایجاد نمی‌شود. ناراحتی خفیف تا متوسط

1- Larvicide
2- Ovicide
3- Neurocysticercosis
4- Visceral larrva migrans
5- Intestinal capillariasis
6- Gnathostomiasis
7- Trichinosis
8- Clonorchiasis
9- Opisthorchiasis
10- Toxocariasis
11- Loiasis

اپی‌گاستریک، اسهال، سردرد، تهوع، سرگیجه، سستی و بی‌خوابی گاهی بروز می‌کند. در مصرف طولانی مدت برای درمان بیماری هیداتیت، آلبندازول به خوبی قابل تحمل است، امّا می‌تواند سبب ناراحتی شکم، سردرد، تب، خستگی، ریزش مو، افزایش آنزیم‌های کبد و پان‌سیتوپنی[1] شود.

در طول مصرف طولانی مدت، شمارش سلول‌های خون و نیز آزمون‌های عملکرد آنزیم‌های کبدی ضروری است. در بیماران با واکنش‌های فوق حساسیتی شناخته شده به سایر داروهای بنزایمیدازولی یا بیمارانی که سیروز کبدی دارند، نباید تجویز شود. ایمن‌بودن دارو در زنان باردار و بچه‌های کوچک‌تر از ۲ سال به اثبات نرسیده است.

بیتیونول[2]

بیتیونول داروی جایگزین تریکلابندازول[3] برای درمان فاسیولازیس (کرم پهن قلابدار کبد گوسفند[4]) به شمار می‌رود. بیتیونول، همچنین داروی جایگزین برای درمان پاراگونی‌میازیس ریوی است.

فارماکولوژی پایه و کاربردهای بالینی

۸-۴ ساعت پس از بلع به غلظت‌های حداکثر خود در پلاسما می‌رسد. دفع دارو بیشتر از راه کلیه‌ها است.

برای درمان پاراگونی‌میازیس و فاسیولیازیس، یک روز در میان با دوز خوراکی ۵۰-۳۰mg/kg در دو تا سه دوز جداگانه پس از غذا و به میزان ۱۵-۱۰ دوز تجویز می‌شود. در پاراگونی میازیس ریوی، میزان بهبود بیش از ۹۰٪ است. در پاراگونی میازیس مغزی، ممکن است تکرار دوره‌های درمان ضروری باشد.

عوارض جانبی، موارد منع مصرف و احتیاطات

عوارض جانبی در نزدیک به ۴۰٪ بیماران دیده می‌شوند و همواره خفیف و موقتی هستند، امّا گاهی شدید بوده و به قطع درمان نیاز می‌باشد. این عوارض شامل اسهال، کرامپ‌های شکمی، بی‌اشتهایی عصبی[5]، تهوع، استفراغ، سرگیجه و سردرد است. بثورات جلدی که گاهی پس از یک هفته یا بیشتر از درمان بروز می‌کنند، نشانهٔ واکنش به آنتی‌ژن‌های آزاد شده از کرم‌های مرده است. بیتیونول در کودکان زیر ۸ سال باید با احتیاط تجویز شود، زیرا در این خصوص اطلاعات کمی در دست است.

دی‌اتیل کاربامازین سیترات[6]

داروی انتخابی برای درمان فیلاریاز، لوازیازیس و ائوزینوفیلیای گرمسیری است. برای درمان اونکوسرکیازیس، ایورمکتین جایگزین این دارو شده است.

فارماکولوژی پایه

این دارو، مشتق پیپرازینی سنتتیک است که به صورت نمک سیترات عرضه می‌شود. این دارو به سرعت از مسیر گوارشی جذب می‌شود. پس از بلع یک دوزاژ ۰/۵mg/kg، مقادیر حداکثر پلاسمایی آن در عرض ۲-۱ ساعت ایجاد می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی در ادرار اسیدی، ۳-۲ ساعت اما در صورت قلیایی‌بودن ادرار به حدود ۱۰ ساعت می‌رسد که در واقع ناشی از اثر هندرسون هاسلباخ است. (فصل ۱ را ببینید). دارو فوری در تمام بافت‌ها به استثنای بافت چربی به تعادل می‌رسد. بیشتر در ادرار به صورت بدون تغییر و نیز متابولیت N ـ اکسید دفع می‌شود. دوزاژ دارو باید در بیمارانی که دچار نارسایی کلیوی یا آلکالوز ادراری پایدار هستند، کاهش یابد.

این دارو سبب بی‌تحرک‌شدن میکروفیلاریاها و تغییر ساختار سطحی آن‌ها و کنده‌شدن آنها از بافت می‌شود. به این ترتیب آنها را در مقابل تخریب‌شدن با مکانیسم‌های دفاعی میزبان آسیب‌پذیرتر می‌کند. نحوهٔ عمل دارو بر کرم‌های بالغ مشخص نیست.

کاربردهای بالینی

دارو باید بعد از غذا خورده شود.

۱. ووشریا بانکروفتی[7]، بروژیا مالایی[8]، بروژیا تیموری[9] و لوا لوا[10] ــ این دارو به علت اثربخشی و عدم ایجاد عوارض جدی، داروی برگزیده برای درمان این عفونت‌ها است. میکروفیلاریاهای تمام گونه‌ها به سرعت با این دارو کشته می‌شوند، انگل‌های بالغ آهسته‌تر و اغلب پس از تکرار چندین دورهٔ درمانی می‌میرند، دارو علیه لوالوای بالغ بسیار مؤثر است. میزان کشته‌شدن انگل‌های بالغ ووشریا و بروژیا با این دارو مشخص نیست، اما در بیشتر بیماران پس از یک دورهٔ درمانی

1- Pancytopenia
2- Bitional
3- Triclabendazole
4- Sheep liver fluke
5- Anorexia
6- Diethylcarbamazine citrate
7- Wucheria bancrofti
8- Brugiamalyi
9- Brugia timori
10- Loa loa

مناسب میکروفیلاریاها دوباره فعال نخواهند شد. برای درمان فیلاریای لنفوتیک ۲mg/kg، ۳ بار در روز و برای ۱۲ روز و برای درمان لوآزمید همان رژیم برای مدت ۲ تا ۳ هفته مصرف شود.

در چند روز نخست درمان آنتی‌هیستامین‌ها باید برای محدودکردن واکنش‌های آلرژیک تجویز شوند و مصرف کورتیکواستروئیدها نیز آغاز می‌شود. در صورت مشاهده واکنش‌های شدید، دوز دی‌اتیل کاربامازین باید کم شود یا به طور کلی قطع گردد. علاج قطعی بیماری ممکن است نیاز به تکرار چندین دورهٔ درمانی داشته باشد. در بیماران با میزان زیاد کرم لوآلوآ (بیش از ۲۵۰۰ انگل در گردش در میلی‌لیتر)، استراتژی‌ها کاهش خطر سمیت‌های شدید عبارت از آفرزیس، در صورت دسترسی، برای حذف میکروفیلاریاها (ریزرشته‌ها) قبل از درمان با دی‌اتیل کاربامازین، یا درمان با آلبندازول می‌باشد که اثر آهسته‌تری داشته و بهتر تحمل می‌شود، قبل از درمان با دی‌اتیل کاربامازین یا ایورمکتین.

از این دارو برای پیشگیری دارویی نیز استفاده می‌شود (۳۰۰mg هفتگی یا ۳۰۰mg در سه روز متوالی در هر ماه برای لویازیس، ۵۰mg هر ماه برای فیلاریازهای بانکروفتی و مالایی).

۲. سایر کاربردهای درمانی ــ دی‌اتیل‌کاربامازین در درمان ائوزینوفیلی حاره‌ای به صورت خوراکی با دوزاژ ۲mg/kg سه بار روزانه برای ۲ تا ۳ هفته تجویز می‌شود. در عفونت ناشی از مانسونلا استرپتوسرکا[1] مفید است و باعث مرگ هر دو شکل انگل بالغ و میکروفیلاریا می‌شود. اطلاعات کم موجود نشان داده‌اند که این دارو علیه انگل‌های بالغ مانسونلا پرستانس[2] و مانسولا اوزاردی[3] مؤثر نیست و نیز اثر کمی روی میکروفیلاریاهای این دو گونه دارد. یک کاربرد مهم این دارو درمان عفونت‌های ووشریا بانکروفتی برای کاهش شیوع آن است، که معمولاً به صورت ترکیبی با ایورمکتین یا آلبندازول مورد استفاده قرار می‌گیرد. این استراتژی سبب کنترل چشمگیر بیماری در شماری از کشورها شده است.

عوارض جانبی، موارد منع مصرف و احتیاطات

واکنش به این دارو اغلب خفیف و گذرا بوده و شامل سردرد، بی‌قراری، بی‌اشتهایی، ضعف، تهوع، استفراغ و سرگیجه است که به علت آزادشدن پروتئین‌ها از میکروفیلاریاها یا کرم‌های بالغ بروز می‌کند. در انکوسرکیازیس واکنش‌ها شدید هستند، اما دیگر این دارو در این نوع عفونت استفاده نمی‌شود و به جای آن ایورمکتین به کار برده می‌شود که همان اثربخشی را با عوارض کمتر ایجاد می‌کند. واکنش به میکروفیلاریاهای مرده ووشریا بانکروفتی معمولاً خفیف، برای بروژیا مالایی کمی شدیدتر و به لوالوا گاهی بسیار شدید است. این واکنش‌ها شامل تب، بی‌قراری، بثورات پاپولار، سردرد، عوارض گوارشی، سرفه، درد سینه، و درد عضله یا مفصل می‌باشند. لکوسیتوز شایع است. ممکن است تعداد ائوزینوفیل‌ها افزایش یابند. پروتئینوری نیز ممکن است رخ بدهد. این علائم بسیار شبیه علائم موجود در بیمارانی است که میزان زیادی میکروفیلاریا در بدنشان وجود دارد. خونریزی شبکیه‌ای و به ندرت آنسفالوپاتی نیز گزارش شده است.

واکنش‌های موضعی در مجاور کرم‌های مرده یا نابالغ ممکن است دیده شود. این واکنش‌ها شامل لنفانژیت، تاول‌های موضعی در عفونت‌های ناشی از ووشریابانکروفتی و بروژیامالایی، کهیرهای کوچک در عفونت با لوالوا و پاپول‌های صاف در عفونت با مانسونلا استرپتوسرکا است. بیمارانی که دچار حملهٔ لنفانژیتی ناشی از گونه‌های بانکروفتی و مالایی شده‌اند، باید در دورهٔ نهفته بین دو حمله حتماً تحت درمان مناسب قرار بگیرند.

این دارو برای بیماران دچار نارسایی کلیه یا پرفشاری خون باید با دقت تجویز شود.

داکسی‌سیکلین[4]

جزئیات مربوط به این آنتی‌بیوتیک تتراسیکلینی در فصل ۴۴ بیان شد. به تازگی مشخص شده که این دارو اثرات ماکروفیلاریسیدی مشخصی علیه انگل ووشریا بانکروفتی دارد و نسبت به دیگر داروهای موجود فعالیت بهتری علیه کرم‌های بالغ آن دارد. همچنین علیه اونکوسرکیاز نیز فعال است. این دارو به‌طور غیرمستقیم با کشتن **ولباکیا**[5] (باکتری داخل سلولی همزیست با فیلاریاهای انگل)، اثر خود را اعمال می‌کند. این دارو می‌تواند داروی مهمی برای درمان فیلاریازیس فعال و نیز در برنامهٔ درمان دسته جمعی باشد.

ایورمکتین[6]

داروی انتخابی در درمان استرونژیلوئیدیازیس و اونکوسرکیازیس است. همچنین داروی جایگزین برای بسیاری از عفونت‌های کرمی دیگر نیز هست (جدول ۱–۵۳).

1- Mansonella streptocerca
2- M perstans
3- Mansonella ozzardi
4- Doxycycline
5- Wolbachla
6- Ivermectin

فارماکولوژی پایه

لاکتون ماکروسیکلیک نیمه سنتتیک و مخلوطی از اورمکتین[1] B_{1a} B_{1b} است. این ماده از اکتینومیست موجود در خاک به نام استرپتومایسیس اورمیتیلیس[2] گرفته شده است. این دارو در انسان تنها به صورت خوراکی تجویز می‌شود. پس از بلع به سرعت جذب می‌شود و ۴ ساعت پس از خوردن دوز ۱۲ میلی‌گرمی، به حداکثر غلظت پلاسمایی خود می‌رسد. این دارو به گستردگی و با حجمی حدود ۵۰ لیتر در بافت‌ها توزیع می‌گردد. نیمه عمر آن حدود ۱۶ ساعت است. دفع دارو و متابولیت‌هایش تنها از مدفوع صورت می‌گیرد.

این دارو با تقویت مسیر انتقال پیام با گاماآمینوبوتیریک اسید (GABA) در اعصاب محیطی، سبب فلج‌شدن نماتودها و آرتروپودها می‌شود. در اونکوسرکیازیس، ایورمکتین اثر میکروفیلاریسیدی دارد. این دارو به‌طور کامل سبب مرگ کرم‌های بالغ نمی‌شود، اما تا چند ماه پس از درمان سبب مهار آزادشدن میکروفیلاریاها می‌شود. پس از دوز استاندارد، میکروفیلاریاها به سرعت در عرض ۳-۲ ساعت در پوست ناپدید می‌شوند، برای ماهها مقدار آن‌ها کم باقی می‌ماند و سپس به تدریج زیاد می‌شوند. در قسمت قدامی اتاق چشم در طول چند ماه به آهستگی کم می‌شوند، سرانجام ناپدید می‌شوند و سپس دوباره به آهستگی باز می‌گردند. تکرار دوزهای ایورمکتین یک اثر کم ماکروفیلاریسیدی ایجاد و به طور دائم تولید میکروفیلاریاها را کم می‌کند.

کاربردهای بالینی

۱. اونکوسرکیازیس ــ برای درمان این بیماری تک نفر خوراکی ۱۵۰mcg/kg تجویز می‌شود که باید با آب و ناشتا میل شود. دوزها باید تکرار شوند و رژیم درمانی می‌تواند به صورت دوزی ماهیانه یا گاهی هر ۱۲-۶ ماه (کمتر به این صورت تجویز می‌شود) تجویز گردد. پس از درمان حاد، دوباره درمان هر ۱۲ ماه تا زمان نابودی کرم‌های بالغ که ممکن است ۱۰ سال یا بیشتر طول بکشد تکرار می‌شود. در درمان اول، آن دسته از بیمارانی که در قرنیه یا اتاق قدامی چشمشان میکروفیلاریا وجود دارد، برای جلوگیری از واکنش‌های التهابی چشم باید تحت درمان با کورتیکواستروئیدها نیز قرار بگیرند.

این دارو در حال حاضر، نقش کلیدی در کنترل اونکوسرکیاز دارد. درمان دسته جمعی سالیانه سبب کاهش چشمگیر انتقال این بیماری می‌شود. گرچه، شواهدی از کاهش پاسخگویی پس از استفاده وسیع از ایورمکتین، این نگرانی را راجع به انگل‌های با مقاومت انتخابی دارویی به وجود آورده است.

۲. استرونژیلوئیدیازیس ــ درمان شامل استفاده از دو دوز ۲۰۰mcg/kg روزانه است یک بار در روز به مدت ۲ روز. در بیماران دچار سرکوب سیستم ایمنی (ایمونوساپرس) با عفونت منتشر، اغلب تکرار درمان نیاز است، امّا ممکن است علاج قطعی حاصل نشود. در این مورد درمان سرکوب‌کننده مثلاً ماهی یک بار، می‌تواند مفید واقع شود.

۳. سایر انگل‌ها ــ ایورمکتین سبب کاهش میکروفیلاریاها در عفونت‌های ناشی از بروژیامالایی و مانسونلا اوزاری می‌شود، اما بر عفونت‌های ناشی از مانسونلا پرستانس تأثیری ندارد. از این دارو برای کنترل ووشریا بانکروفتی به همراه دی اتیل کاربامازین و آلبندازول استفاده شده است، امّا در این مورد کرم‌های بالغ کشته نشده‌اند. در لویازیس، این دارو سبب کاهش مقادیر میکروفیلاریاها می‌شود، اما گاهی می‌تواند سبب بروز واکنش‌های شدیدی در بیمار شود و به نظر می‌رسد از این نظر بسیار خطرناکتر از دی‌اتیل کاربامازین باشد. ایورمکتین همچنین برای کنترل گال پوستی، شپش و لارو جلدی مهاجر و در پاک‌سازی بخش عمده‌ای از کرم‌های آسکاریس مؤثر است.

عوارض جانبی و موارد منع مصرف و احتیاطات

اثرات غیر شایع در درمان استرونژیلوئیدیازیس شامل خستگی، سرگیجه، تهوع، استفراغ، درد شکم و بثورات است. در درمان اونکوسرکیازیس عوارض جانبی بیشتر ناشی از مرگ میکروفیلاریاها است و می‌تواند شامل تب و سردرد، سرگیجه، خواب‌آلودگی، ضعف، بثورات، افزایش خارش، اسهال و دردهای عضلانی و مفصلی، افت فشارخون، تاکی‌کاردی، لنفادنیت، لنفانژیت و ادم محیطی باشد. این واکنش در روز نخست درمان شروع و دو روز بعد به حداکثر می‌رسد. واکنش مازوتی، در ۳۰-۵٪ افراد بروز می‌کند و عموماً خفیف است و ممکن است در افرادی که به مدت‌های طولانی ساکن مناطق اندمیک اونکوسرکیازیس نبوده‌اند به میزان بیشتر و شدیدتر اتفاق بیفتد. در ۳-۱٪ افراد، این واکنش شدیدتر و در ۰/۱ درصد افراد واکنش بسیار شدید و همراه با تب بسیار بالا، افت فشار و برونکواسپاسم خواهد بود. در این گونه مواقع، استفاده از کورتیکواستروئیدها به مدت چندین روز توصیه می‌شوند. با تکرار دوزهای بعدی دارو،

1- Averemectin
2- Streptomyces avermitilis

عوارض ناپدید می‌شوند. تورم و آبسه گاهی بین هفته‌های ۳-۱ (شاید در محل کرم‌های بالغ) دیده می‌شود. چندین روز پس از شروع درمان در برخی بیماران کدورت قرنیه و سایر ضایعات چشمی نیز دیده می‌شود. این زخم‌ها به ندرت شدید هستند و همواره بدون استفاده از کورتیکواستروئیدها بهبود پیدا می‌کنند. بهتر است از استفادهٔ همزمان ایورمکتین و سایر داروهای افزایندهٔ فعالیت GABA از قبیل باربیتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها و والپوریک اسید خودداری شود. این دارو نباید در دوران حاملگی مصرف شود و ایمنی آن در کودکان زیر ۵ سال نیز به اثبات نرسیده است.

مبندازول[1]

مبندازول بنزایمیدازول سنتتیک است که طیف اثر ضد کرمی وسیعی دارد. عوارض جانبی با این دارو کمتر دیده شده است.

فارماکولوژی پایه

کمتر از ۱۰٪ داروی خورده شده جذب می‌شود. داروی جذب شده به پروتئین متصل می‌شود (‎>۹۰٪‎) و به سرعت به متابولیت‌های غیر فعال (بیشتر، با نخستین گذر از کبد) تبدیل می‌شود. نیمه عمر دارو حدود ۶-۲ ساعت است، بیشتر به صورت مشتقات دکربوکسیله به داخل ادرار ترشح و دفع می‌شود. به علاوه بخشی از داروی جذب شده و مشتقات آن به داخل صفرا ترشح می‌شوند. جذب دارو با غذای چرب زیاد می‌شود.

مبندازول احتمالاً با مهار سنتز میکروتوبول اثر خود را اعمال می‌کند و به‌نظر می‌رسد که داروی تغییرنیافته، فرم فعال آن باشد. اثربخشی دارو متغیر و با طول زمان عبور از دستگاه گوارش، شدت عفونت و احتمالاً سویهٔ انگل ارتباط دارد. دارو سبب کشته شدن تخم، کرم‌های قلابدار، آسکاریس و تریکوریس می‌شود.

کاربردهای بالینی

مبندازول برای درمان عفونت‌های آسکاریازیس، تریکوریازیس، کرم‌های قلابدار، کرمک و برخی از انواع خاص عفونت‌های کرمی تأیید شده است. دارو می‌تواند قبل یا بعد از غذا خورده شود. قرص‌ها باید قبل از بلع در دهان جویده شوند. در عفونت با کرمک، دوز ۱۰۰mg یکجا تجویز شده و سپس هر دو هفته تکرار می‌شود. در آسکاریازیس، تریکوریازیس، عفونت با کرمک و تریکواسترونژیلوس، دوزاژ ۱۰۰mg دو بار در روز به مدت ۳ روز برای بزرگسالان و بچه‌های بزرگ‌تر از ۲ سال تجویز می‌شود. میزان بهبود در عفونت‌های کرمک، آسکاریازیس و تریشوریازیس، خوب بوده اما براساس مطالعات اخیر در تریکوریازیس ناامیدکننده است. میزان بهبود کامل در عفونت‌های کرمک کمتر است، امّا در افرادی که کامل درمان نمی‌شوند، نیز تعداد کرم‌ها به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. در عفونت کپیلاریاز روده‌ای، این دارو با دوزاژ ۲۰۰mg دو بار در روز و در ۲۱ روز یا بیشتر داده می‌شود. در تریشینوز گزارش‌های محدودی از مفیدبودن دارو علیه کرم‌های بالغ موجود در دستگاه گوارش و لاروهای بافتی وجود دارد. درمان به صورت سه بار در روز با غذاهای چرب، به میزان ۲۰۰-۴۰۰mg در هر دوز به مدت ۳ روز و سپس ۴۰۰-۵۰۰mg در هر دوز به مدت ۱۰ روز خواهد بود. در عفونت‌های شدید باید به طور همزمان از کورتیکواستروئیدها نیز استفاده شود.

عوارض جانبی، موارد منع مصرف و احتیاطات

در دوره‌های کوتاه درمانی استفاده از مبندازول برای درمان عفونت نماتودهای روده‌ای، معمولاً عوارض جانبی دیده نمی‌شود. تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکمی ضعیف به صورت ناشایع گزارش شده‌اند. عوارض جانبی نادر اغلب با دوزهای بالای درمان دیده می‌شوند و شامل واکنش‌های فوق حساسیتی (بثورات و کهیر)، آگرانولوسیتوز، ریزش مو و افزایش آنزیم‌های کبدی است.

این دارو در حیوانات تراتوژن بوده و بنابراین در بارداری نباید تجویز شود. در افراد زیر دو سال نیز به علت تجربهٔ درمانی کم و گزارش‌های پراکنده از موارد تشنج، باید با دقت تجویز شود. مقادیر پلاسمایی دارو در استفادهٔ همزمان با کاربامازپین یا فنی‌توئین کاهش و با سایمتیدین افزایش می‌یابد.افراد دچار سیروز باید با احتیاط تجویز شود.

متریفونات[2] (تریکلروفون)[3]

متریفونات ، جایگزین مطمئن و کم هزینه‌ای برای درمان عفونت‌های شیستوزوما هماتوبیوم است. این دارو علیه شیستوزوما مانسونی یا شیستوزوماژاپونیکوم فعال نیست و در ایالات متحده نیز استفاده نمی‌شود.

فارماکولوژی پایه

ترکیب ارگانوفسفاتی است که بلافاصله پس از بلع جذب می‌شود.

1- Mebendazole
2- Metrifonate
3- Trichlorfon

به دنبال دوز خوراکی استاندارد، سطوح حداکثر دارو در عرض ۲-۱ ساعت ایجاد می‌شوند، نیمه عمر آن حدود ۱/۵ ساعت است. به نظر می‌رسد که کلیرانس آن از راه تبدیل غیر آنزیمی دارو به دی‌کلرووس[1] که متابولیت فعال آن است انجام می‌شود. متریفونات و دی‌کلرووس به خوبی در تمام بافت‌ها توزیع و در عرض ۴۸-۲۴ ساعت از بافت‌ها پاک می‌شوند.

اثر دارو به مهار کولین استراز نسبت داده می‌شود. مهار این آنزیم سبب فلج‌شدن فوری کرم‌ها شده و پس از آن کرم‌ها از شبکهٔ وریدی مثانه به شریانچه‌های کوچک ریه منتقل و در آنجا به دام می‌افتند، مورد حملهٔ سیستم ایمنی قرار گرفته و می‌میرند. این دارو بر تخم‌های شیستوزوما هماتوبیوم اثری ندارد، تخم‌های زنده تا چندین ماه همچنان به داخل ادرار می‌ریزند تا این که تمام کرم‌های بالغ کشته شوند.

کاربرد بالینی

برای درمان عفونت شیستوزوما هماتوبیوم دوز خوراکی ۱۰mg/kg-۷/۵ سه مرتبه در مدت ۱۴ روز تجویز می‌شود. میزان بهبودی با این نوع برنامه درمانی ۹۳-۴۴٪ است و در کسانی که کامل نیز درمان نمی‌شوند، کاهش چشمگیر تعداد تخم‌ها دیده می‌شود. این دارو همچنین با تجویز ماهانه برای بچه‌هایی که در مناطق بسیار اندمیک زندگی می‌کنند اثرات پیشگیری‌کننده داشته و برای برنامه‌های درمان عمومی نیز استفاده می‌شود. در عفونت‌های مخلوط با شیستوزوما هماتوبیوم و مانسونی، این دارو در ترکیب با اکسامنیکین[2] با موفقیت باعث رفع عفونت شده است.

عوارض جانبی، موارد منع مصرف و احتیاطات

برخی مطالعات، علائم کولینرژیک خفیف و موقتی شامل اسهال، تهوع، استفراغ، درد شکم، برونکواسپاسم سردرد، تعریق، ضعف، گیجی و سرگیجه واقعی (Vertigo) را گزارش کرده‌اند. این علایم ممکن است ۳۰ دقیقه پس از مصرف شروع و تا ۱۲ ساعت ادامه داشته باشند. این دارو نباید پس از مصرف اخیر ضداسیدها یا داروهای تقویت‌کنندهٔ مهار کولین استراز استفاده شود. از تجویز دارو هنگام بارداری باید خودداری کرد.

نیکلوزامید[3]

نیکلوزامید یک داروی خط دوم در درمان بیشتر عفونت‌های ناشی از کرم‌های نواری است، این دارو در ایالات متحده استفاده نمی‌شود.

فارماکولوژی پایه

نیکلوزامید مشتق سالیسیل آمیدی است. از دستگاه گوارشی حداقل جذب را دارد. نه دارو و نه متابولیت‌های آن در خون یا ادرار قابل شناسایی نیستند. کرم‌های بالغ (نه تخم‌ها) به سرعت و احتمالاً به علت مهار فسفریلاسیون اکسیداتیو یا تحریک فعالیت ATPase کشته می‌شوند.

کاربردهای بالینی

دوز دارو برای بزرگسالان 2g یک جا به صورت ناشتا در صبح است. قرص باید کاملاً جویده شده و سپس با آب قورت داده شود.

۱. تنیا ساژیناتا (کرم کدوی گاو)؛ تنیا سولیوم (کرم کدوی خوک)؛ و دیفلوبوتریوم لاتوم (کرم کدوی ماهی) ــ تک دوز ۲ گرمی نیکلوزامید تا بیش از ۸۵٪ در دیفلوبوتریوم لاتوم، در حدود ۹۵٪ در تنیا ساژیناتا و شاید به همین میزان در تنیا سولیوم سبب بهبود عفونت می‌شود. از دیدگاه تئوری ممکن است بعد از درمان عفونت تنیا سولیوم، سیستی‌سرکوزیس بروز کند، زیرا تخم‌های قابل نمو به دنبال هضم بندهای کرم به داخل مجرای روده آزاد می‌شوند، با این وجود چنین مواردی درمان گزارش نشده‌اند.

۲. سایر کرم‌های نواری پهن ــ بیشتر بیماران درمان شده با نیکلوزامید، علیه *H.diminuta* و *Diphlidium caninum* طی دورهٔ درمان ۷ روزه بهبود پیدا می‌کنند و برای عدهٔ کمی دورهٔ دوم مورد نیاز است. در درمان عفونت کرم کوتوله[4] به نام هایمنولپسیس نانا[5]، پرازی‌کوانتل ارجح[6] است. نیکلوزامید علیه سیستی‌سرکوزیس یا بیماری هیداتیت مؤثر نیست.

۳. عفونت‌های فلوک روده‌ای ــ از نیکلوزامید می‌توان به عنوان داروی جایگزین برای درمان عفونت‌های فاسکیولوپزیس بوسکی[7]، هتروفیس‌هتروفیس[8] و متاگونیموس یوکوگاوایی[9] استفاده کرد. دوز استاندارد آن سه دوز به صورت یک روز در میان است.

عوارض جانبی، موارد منع مصرف و احتیاطات

اثرات جانبی خفیف و گذرا شامل تهوع، استفراغ، اسهال و ناراحتی در ناحیهٔ شکم است. از مصرف الکل در روز درمان و نیز یک روز

1- Dichlorvos
2- Oxamniquine
3- Niclosamide
4- Dwarf tapeworm
5- Hymenolepis nana
6- Praziquantel
7- Fasciolopsis buski
8- Heterophyes
9- Metagonimus yokogawai

پس از مصرف باید خودداری کرد. ایمن‌بودن دارو در بچه‌های زیر ۲ سال و نیز زنان باردار به اثبات نرسیده است.

اکسامنیکین[1]

اکسامنیکین جایگزینی برای پرازی‌کوانتل در درمان عفونت‌های شیستوزوما مانسونی محسوب می‌شود. همچنین به‌طور گسترده برای درمان عمومی نیز استفاده شده است. علیه شیستوزوماهای هماتوبیوم و ژاپونیکوم فعال نیست. این دارو در ایالات متحده در دسترس نیست.

فارماکولوژی پایه

اکسامنیکین تتراهیدروکلروکینولین سنتتیک است، که به صورت خوراکی فوری جذب می‌شود؛ این دارو باید با غذا مصرف شود. نیمه عمر پلاسمایی آن حدود ۲/۵ ساعت است. دارو به طور گسترده به متابولیت‌های غیرفعال، متابولیزه می‌شود و در ۲۴ ساعت اول حداکثر ۷۵٪ آن با ادرار دفع می‌شود. تفاوت‌های گزارش شده در غلظت‌های سرمی در افراد مختلف می‌تواند ناشی از شکست‌های درمانی باشد.

این دارو علیه مراحل بالغ و نابالغ شیستوزوما مانسونی فعال است امّا اثر سرکاریسیدی[2] ندارد. مکانیسم اثر دارو شناخته شده نیست. این دارو با منقبض و فلج‌کردن کرم‌ها سبب کنده‌شدن آنها از وریدچه‌های (ونول‌های) انتهایی مزانتری و انتقال آنها به کبد می‌شود. در آنجا بسیاری از این کرم‌ها می‌میرند، و کرم‌های ماده زنده مانده به رگ‌های مزانتر بر می‌گردند، اما دیگر تخم‌گذاری نمی‌کنند. سویه‌های شیستوزوما مانسونی در مناطق مختلف جهان حساسیت‌های متفاوتی دارند و اکسامنیکین به طور مؤثر علیه انگل‌های حساس به پرازی کوانتل اثر داشته است.

کاربردهای بالینی

این دارو علیه تمام مراحل بیماری شیستوزوما مانسونی از جمله هپاتواسپلنومگالی پیشرفته اثربخش و ایمن است. دارو بیشتر در بچه‌ها اثربخشی کمتری دارد، زیرا در کودکان نسبت به بزرگسالان دوزهای بالاتری مورد نیاز است. در صورت مصرف با غذا بهتر تحمل می‌شود.

در مناطق مختلف جهان، برنامهٔ بهینه دوزاژ دارو متنوع است. در نیمکرهٔ غربی و آفریقای شرقی، دوزاژ مربوط بزرگسالان، ۱۲-۱۵mg/kg یکجا است. در آفریقای شمالی و جنوبی، دوزاژ استاندارد ۱۵mg/kg دو بار در روز به مدت دو روز است. در آفریقای شرقی و شبه جزیرهٔ عربستان ۱۵-۲۰mg/kg، دو بار در یک روز است. نرخ بهبود، ۹۵-۷۰٪ است و در افراد بهبود نیافته کاهش چشمگیر دفع تخم دیده می‌شود. در عفونت‌های شیستوزومایی مخلوط، این دارو در ترکیب با متریفونات به طور موفقیت‌آمیز سبب بهبود عفونت می‌شود.

عوارض جانبی، موارد منع مصرف و احتیاطات

علائم خفیفی در بیش از یک سوم بیماران، ۳ ساعت پس از دوز شروع و تا چند ساعت ادامه پیدا می‌کند. علائم سیستم عصبی مرکزی (سرگیجه، سردرد، خواب‌آلودگی) بیشتر شایعند. تهوع و استفراغ، اسهال، کولیک (افزایش گاز معده)، خارش و کهیر نیز گاهی دیده می‌شود. عوارض جانبی کمتر شایع شامل تب با درجهٔ پایین، تغییر رنگ ادرار از نارنجی تا قرمز، پروتئینوری، هماچوری میکروسکوپی و کاهش زودگذر لکوسیت‌ها است. تشنج به ندرت گزارش شده است.

از آنجایی که در بسیاری از بیماران، این دارو سبب سرگیجه و خواب‌آلودگی می‌شود. در افرادی که برای انجام امور روزمره نیاز به هوشیاری دارند باید با دقت تجویز شود (مثلاً ۲۴ ساعت پس از مصرف از رانندگی خودداری شود) و در افرادی با سابقه حملات صرع، با احتیاط به کار برده شود. در دوران بارداری تجویز این دارو ممنوع است.

پیپرازین[3]

پیپرازین در درمان آسکاریازیس مفید بوده و مصرف آن به مدت ۲ روز، تا بیش از ۹۰٪ سبب بهبود بیماری می‌شود. این دارو برای درمان سایر عفونت‌های کرمی توصیه نمی‌شود. این دارو به فرم شش آبه (هگزاهیدرات) و اشکال مختلف نمکی وجود دارد. پس از مصرف به سرعت جذب می‌شود و حداکثر سطوح پلاسمایی در عرض ۴-۲ ساعت ایجاد می‌شوند. قسمت عمدهٔ دارو، بدون تغییر طی ۶-۲ ساعت بعد از ادرار دفع و تا ۲۴ ساعت بعد کاملاً دفع می‌شود.

این دارو با محبوس‌کردن استیل کولین در محل اتصال عصب به عضله باعث فلج کرم می‌شود. این کرم‌ها دیگر قادر به ماندن در محل خود نبوده و با حرکات دودی روده دفع می‌شوند.

دوزاژ مورد استفاده در آسکاریازیس، ۷۵mg/kg خوراکی (به فرم هیدراته)، به صورت یکجا (حداکثر دوز ۳/۵ گرم) به مدت دو

1- Oxamniquine
2- Cercaricidal
3- Piperazine

روز است. در عفونت‌های شدید درمان باید ۴-۳ روز ادامه پیدا کند یا این که پس از یک هفته دوباره تکرار شود.

اثرات جانبی خفیف شامل تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکم، سرگیجه و سردرد گاهگاهی است. مصرف این دارو طی دوران حاملگی در بیماران دچار نارسایی عملکرد کبد و کلیه یا افرادی که سابقه صرع یا بیماری‌های نورولوژیک مزمن دارند ممنوع است.

پرازی‌کوانتل[1]

پرازی‌کوانتل برای درمان عفونت با تمام گونه‌های شیستوزوما و اکثر عفونت‌های ترماتودی و سستودی از جمله سیستی‌سرکوز مفید است. ایمنی دارو و نیز اثربخش‌بودن تک دوز خوراکی دارو، آن به داروی مفیدی برای درمان گروهی چند عفونت تبدیل کرده است.

فارماکولوژی پایه

پرازی‌کوانتل مشتق سنتتیک ایزوکینولین - پیپرازین است. این ترکیب پس از یک دوز خوراکی، به سرعت و با فراهمی‌زیستی حدود ۸۰٪ جذب می‌شود. غلظت‌های حداکثر سرمی، ۳-۱ ساعت بعد از دوز درمانی حاصل می‌شوند. غلظت‌های دارو در مایع مغزی نخاعی به میزان ۲۰-۱۴٪ غلظت پلاسمایی آن می‌رسد. در حدود ۸۰٪ دارو به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. بیشتر دارو به سرعت پس از گذر اول در کبد، به محصولات غیرفعال مونو و پلی‌هیدروکسیله تبدیل می‌شود. نیمه عمر آن ۱/۵-۰/۸ ساعت بوده و دفع آن بیشتر از راه کلیه‌ها (۸۰-۶۰٪) و صفرا (۳۵-۱۵٪) صورت می‌گیرد. غلظت‌های پلاسمایی دارو هنگام مصرف همزمان با غذاهای پرکربوهیدرات یا سایمتیدین افزایش می‌یابد و فراهمی‌زیستی دارو با برخی داروهای ضدصرع (فنی‌توئین، کاربامازپین) یا با کورتیکواستروئیدها کاهش می‌یابد.

پرازی‌کوانتل با افزایش نفوذپذیری غشاهای سلولی ترماتودها و سیستودها به کلسیم سبب فلج، دفع و مرگ انگل‌ها می‌شود. در مطالعات حیوانی، عفونت‌های شیستوزومایی، پرازی کوانتل علیه کرم‌های بالغ و مراحل نابالغ آنها فعال بوده و علیه عفونت‌های سرکاریایی اثر پیشگیرانه (پروفیلاکتیک) داشته است.

کاربردهای بالینی

قرص‌های پرازی کوانتل، باید پس از غذا به همراه مایعات خورده شوند و بدون جویدن قورت داده شوند، چرا که طعم تلخ آنها می‌تواند سبب احساس بالاآوردن و استفراغ شود.

۱. شیستوزومیازیس ــ پرازی‌کوانتل، برای درمان تمام اشکال شیستوزومیازیس مفید است. دوزاژ آن ۲۰mg/kg به‌صورت ۲ دوز (*S.mansoni, S.Shaematobium*) یا ۳ دوز (*S.Sjaponicum, S.Smekonji*) هر ۶-۴ ساعت یک‌بار است. میزان بهبود زمانی‌که بیمار در ۶-۳ ماه تحت ارزیابی باشد، بالا (۹۵-۷۵٪) است و در افراد درمان نشده نیز کاهش چشمگیر تعداد تخم‌ها دیده می‌شود. دارو در بزرگسالان و کودکان اثربخش است و به‌خوبی در بیمارانی که در مرحلهٔ پیشرفتهٔ کبدی طحالی قرار دارند، تحمل می‌شود. رژیم استانداردی برای شیستوزومیاز حاد (سندرم کاتایاما) وجود ندارد، ولی دوزهای استانداردی که در بالا ذکر شد، اغلب همراه با کورتیکوستروئیدها برای محدودکردن التهاب ناشی از پاسخ ایمنی حاد و کرم‌های درحال مرگ، پیشنهاد می‌گردد. شواهد فزاینده‌ای نشان‌دهندهٔ موارد نادر مقاومت دارویی *S.mansoni* است که با دوره‌های تمدیدشده درمان (مانند ۶-۳ روز با دوز استاندارد) با اکسامینکلین هم قابل‌درمان است. اثربخشی پرازی‌کوانتل برای پیشگیری دارویی به اثبات نرسیده است.

۲. کلونورشیازیس[2]، اپیستورشیاز[3] و پاراگونی‌میازیس ــ دوزاژ استاندارد ۲۵mg/kg سه بار در روز به مدت دو روز، برای این عفونت‌های فلوک‌های روده‌ای است.

۳. تنیازیس[4] و دیفیلوبوتریاز[5] ــ تک دوز ۱۰mg/kg-۵ پرازی‌کوانتل، تقریباً سبب بهبود ۱۰۰٪ عفونت‌های ناشی از تنیا سولیوم، تنیا ساژیناتا و دیفیلوبوتریوم لاتوم می‌شود. این دارو سبب کشته‌شدن تخم‌ها نمی‌شود و بنابراین از دیدگاه تئوری ممکن است لارو تنیاسولیوم در رودهٔ بزرگ از تخم‌ها آزاد شود و به داخل دیوارهٔ روده نفوذ کند و سبب ایجاد سیستی‌سرکوز شود، اما احتمال چنین مسأله‌ای ناچیز است.

۴. نورسیستی‌سرکوزیس[6] ــ در حال حاضر آلبندازول، داروی ترجیحی درمان این بیماری است. اما زمانی که این دارو موجود نبود. یا برای بیمار مناسب نباشد، پرازی کوانتل توصیه می‌شود که همان اثربخشی را ایجاد می‌کند. موارد تجویز

1- Praziquantel
2- Clonorchiasis
3- Opisthorchiasis
4- taeniasis
5- Diphyllobothriasis
6- Neurocysticercosis

(اندیکاسیون‌های) پرازی‌کوانتل مشابه آلبندازول است. دوزاژ آن ۱۰۰mg/kg/d در سه دوز جداگانه به مدت یک روز و پس از آن ۵۰mg/kg/d تا کامل‌شدن دورهٔ ۲ تا ۴ هفته‌ای درمان است. پاسخ‌های بالینی به درمان بسیار متنوع است و طیفی از تأثیر بسیار شگرف در موارد صرع و سایر علائم نورولوژیک تا عدم پاسخ‌دهی و حتی گاهی پیشرفت بیماری را شامل می‌شود. فراهمی‌زیستی پرازی کوانتل و نه آلبندازول، در صورت استفاده همزمان با کورتیکواستروئید به طور کامل از بین می‌رود. توصیه‌های مربوط به استفاده از آنتی‌هیستامین و کورتیکواستروئید در نورسیستی سرکوزیس متفاوت است.

۵. هایمنولپیس نانا[1] ــ اثربخش‌ترین دارو برای درمان عفونت ناشی از این انگل می‌باشد. در آغاز یک تک دوز ۲۵mg/kg تجویز می‌شود و سپس یک هفته بعد تکرار می‌شود.

۶. بیماری هیداتیت ــ پرازی‌کوانتل سبب مرگ پروتواسکولکس‌ها در بیماری هیداتیت می‌شود ولی روی غشای زاینده (ژرمینال) اثری ندارد. این دارو به عنوان یک داروی کمکی همراه با آلبندازول، قبل و بعد از جراحی تجویز می‌شود. علاوه بر اثر مستقیم، غلظت‌های پلاسمایی آلبندازول را نیز افزایش می‌دهد.

۷. سایر انگل‌ها ــ کارآزمایی‌های بالینی محدودی، دوزاژ ۲۵mg/kg سه بار در روز به مدت ۲-۱ روز پرازی‌کوانتل را علیه فاسیولوپسیاز[2]، متاگونیمیاز[3] و سایر اشکال هتروفیاز[4] را مؤثر دانسته‌اند. این دارو علیه فاسیولیاز حتی در دوزاژ ۲۵mg/kg، سه بار در روز به مدت ۷-۳ روز هم مؤثر نبوده است.

عوارض جانبی، موارد منع مصرف و احتیاطات

اثرات جانبی موقت و خفیف، شایع هستند. چند ساعت پس از خوردن پرازی‌کوانتل، آغاز و تا یک ساعت بعد هم ادامه پیدا می‌کنند. شایع‌ترین اینها عبارتند از: سردرد، سرگیجه، خواب‌آلودگی، ضعف و بی‌حالی. علائمی مانند تهوع، استفراغ، درد شکم، شلی مدفوع، خارش، کهیر، درد عضله، درد مفصل و تب خفیف نیز گاهی اتفاق می‌افتند. افزایش خفیف و موقت آنزیم‌های کبدی نیز گزارش شده‌اند. چند روز پس از شروع استفاده از پرازی کوانتل، تب با درجه پایین، خارش، بثورات جلدی (کهیری و ماکولار) که گاهی با بدترشدن ائوزینوفیلی همراه هستند (احتمالاً بیشتر در اثر آزادشدن پروتئین‌های کرم‌های مرده تا سمیت مستقیم کرم‌ها) ممکن است، بروز کنند. شدت و دفعات بروز عوارض جانبی با میزان دوزاژ افزایش می‌یابد و چنین عوارضی در بیش از ۵۰٪ بیمارانی که میزان ۲۵mg/kg دارو را سه بار در روز به مدت ۱ روز دریافت می‌کنند، دیده می‌شود.

در نورسیستی سرکوز ممکن است، ناهنجاری‌های نورولوژیک در بیمار با بروز واکنش‌های التهابی اطراف انگل‌های مرده بدتر شود. یافته‌های شایع در بیمارانی که کورتیکواستروئید دریافت نکرده‌اند شامل سردرد، مننژیسموس، تهوع، استفراغ، تغییرات روانی و تشنج (اغلب با افزایش پلئوسیتوز مایع مغزی نخاعی همراه است) اغلب در طول یا مدت کوتاهی پس از درمان دیده می‌شوند. عوارض جدی‌تر آراکنوئیدیت، افزایش دمای بدن (هیپرترمی) و افت فشار داخل جمجمه‌ای است. کورتیکواستروئیدها، اغلب در درمان نورسیستی سرکوز برای کم‌کردن واکنش‌های التهابی به همراه پرازی کوانتل تجویز می‌شوند، اما این شیوه درمان مورد بحث است، زیرا کورتیکواستروئیدها تا بیش از ۵۰٪ سبب کاهش سطوح پلاسمایی این دارو می‌شوند. در سیستی‌سرکوز چشمی، تجویز این دارو ممنوع است، زیرا تخریب انگل‌ها در چشم می‌تواند سبب آسیب‌های غیرقابل جبران شود. برخی پزشکان احتیاط در تجویز را در درمان نوروسیستی‌سرکوز نخاعی، توصیه کرده‌اند.

پرازی‌کوانتل بسیار بی‌خطر بوده و به خوبی در کودکان تحمل می‌شود. در صورت امکان بایستی از مصرف دارو در حاملگی اجتناب کرد. با توجه به اینکه این دارو سبب سرگیجه و خواب‌آلودگی می‌شود، بیماران نبایستی در طول مصرف رانندگی کنند و بایستی نسبت به این عوارض و اثرات هشدارهای لوزم به فرد داده شود.

پیرانتل پاموآت[5]

داروی ضد کرم وسیع‌الطیف و بسیار مؤثر علیه عفونت با کرمک، آسکاریس و تریکو استرونژیلوس اورینتالیس[6] است. این دارو علیه هر دو گونه‌های کرم قلابدار اثر متوسطی دارد و علیه تریکوریازیس و استرونژیلوئیدیازیس نیز بی‌اثر است. اکسانتل پاموات[7] یک آنالوگ پیرانتل است که به‌طور موفقیت‌آمیز سبب درمان تریکوریازیس شده است اما این دارو در ایالات متحده

1- Hymenolepis nana
2- Fasciolopsiasis
3- Metagonimiasis
4- Heterophyiasis
5- Pyrantel pamoate
6- Trichostrongylus orientalis
7- Oxante pamoate

وجود ندارد. این دو دارو به علت طیف وسیع اثر ضد کرمی خود در ترکیب با هم مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

فارماکولوژی پایه

مشتق تتراهیدروپیریمیدینی است. این دارو به میزان ناچیزی از دستگاه گوارش جذب می‌شود و بیشتر علیه ارگانیسم‌های لومینال روده فعال است. ۳-۱ ساعت پس از مصرف غلظت‌های پلاسمایی حداکثر ایجاد می‌شوند.بیشتر از نیمی از دارو به صورت بدون تغییر، به مدفوع می‌ریزد. این دارو علیه اشکال بالغ و نابالغ کرم‌های حساس موجود در روده فعال است، امّا در مراحل مهاجرتی در بافت‌ها یا تخم‌ها اثری ندارد. این دارو عامل مهارکننده در محل اتصال عصب به عضله است که سبب آزادشدن استیل‌کولین و مهار کولین استراز می‌شود، این اثر سبب فلج‌شدن و به‌دنبال آن دفع کرم‌ها می‌شود.

کاربردهای بالینی

دوز استاندارد دارو 11mg (داروی پایه) به ازای هر کیلوگرم (حداکثر 1g) خوراکی و به صورت یکجا با یا بدون غذا است. برای درمان کرمک این دوز طی ۲ هفته تکرار می‌شود و میزان بهبودی حدود ۹۵٪ را در بر خواهد داشت. این دارو برای این منظور در ایالات متحده بدون نسخه هم عرضه می‌شود.

در آسکاریاز تک دوز این دارو سبب بهبودی بیماری در حدود ٪۱۰۰-۸۵ می‌شود. اگر ۲ هفته پس از درمان تخم‌ها مشاهده شوند، درمان باید دوباره تکرار شود. در مورد عفونت با کرم‌های قلابدار، تک نفر و فقط در عفونت‌های سبک مؤثر واقع می‌شود، اما برای عفونت‌های شدید به ویژه با نکاتور آمریکانوس[1] دوره درمانی ۳ روزه برای رسیدن به میزان بهبودی ۹۰٪ ضروری است. یک دورهٔ درمانی دیگر می‌تواند در دو هفته دیگر تکرار شود.

عوارض جانبی، موارد منع مصرف و احتیاطات

عوارض جانبی با این دارو ناشایع، موقت و خفیف هستند و شامل تهوع، استفراغ، اسهال، کرامپ‌های شکمی، سرگیجه، خواب‌آلودگی، سردرد، مستی[2]، بثورات، تب و ضعف است. در بیماران دچار نقص عملکرد کبد، پیرانتل باید با دقت تجویز شود، زیرا افزایش موقت آنزیم‌های کبد در تعداد کمی از بیماران استفاده‌کننده از دارو گزارش شده است. در مورد اثرات دارو روی کودکان زیر ۲ سال و زنان باردار اطلاعات زیادی در دست نمی‌باشد.

تیابندازول

این دارو می‌تواند به جای ایورمکتین یا آلبندازول برای درمان استرونژیلوئیدیازیس و لارو جلدی مهاجر استفاده شود.

فارماکولوژی پایه

این دارو ترکیب بنزایمیدازولی است. عامل شلاته‌کننده‌ای است که با تعدادی از فلزات از جمله آهن، کمپلکس‌های پایدار ایجاد می‌کند، اما به کلسیم متصل نمی‌شود. پس از خوردن به سرعت جذب می‌شود و بعد از یک دوز استاندارد، غلظت‌های دارو در پلاسما در عرض ۲-۱ ساعت به حداکثر خود می‌رسد. نیمه عمر دارو ۱/۲ ساعت است. دارو همچنین در کبد، به طور کامل به شکل ۵ ـ هیدروکسیل متابولیزه می‌شود، و ۹۰٪ آن در ۴۸ ساعت و بیشتر به فرم کونژوگه با گلوکورونید یا سولفات دفع می‌شود. این دارو همچنین از راه پوست نیز می‌تواند جذب شود. مکانیسم اثر تیابندازول همانند سایر بنزایمیدازول‌ها (متن بالا را ببینید) است. دارو برای برخی انگل‌ها اثرات تخم‌کشی دارد.

کاربردهای بالینی

دوزاژ استاندارد دارو 25mg/kg (حداکثر 1/5g) دو بار در روز است که باید بعد از غذا خورده شود. قرص‌ها باید حتماً جویده شوند. در عفونت استرونژیلوئیدوز درمان دو روزه است و میزان بهبود ۹۳٪ گزارش شده است. دورهٔ درمانی در صورت نیاز می‌تواند یک هفته بعد تکرار شود. در بیماران با سندرم فوق عفونی (Hyperinfection syndrome)، دوز استاندارد به صورت دو بار در روز و به مدت ۷-۵ روز باید ادامه پیدا می‌کند. برای درمان لارو جلدی مهاجر، کرم تیابندازول می‌تواند به صورت موضعی استفاده شود یا این که داروی خوراکی به مدت دو روز (اگرچه آلبندازول عوارض کمتر دارد و ارجح است) استفاده شود.

عوارض جانبی، موارد منع مصرف و احتیاطات

تیابندازول نسبَت به سایر بنزایمیدازول‌ها دارای عوارض بیشتر و نسبت به ایورمکتین خیلی پرعارضه‌تر می‌باشد و از این‌رو در حال حاضر داروهای دیگر برای بیشتر اندیکاسیون‌های این دارو ترجیح داده می‌شوند. عوارض جانبی شایع شامل سرگیجه، بی‌اشتهایی تهوع و استفراغ است. مشکلات کمتر شایع، درد اپی‌گاستریک، کرامپ‌های شکمی، اسهال، خارش، سردرد، سستی و علائم عصبی روانی (نورسایکیتریک) هستند. اختلال

1- Necator americanus

2- Insomnia

غیر قابل برگشت کبد و سندرم کشندۀ استیونس ـ جانسون هم گزارش شده است. در مورد عوارض دارو در بچه‌های با وزن کمتر از 15kg اطلاعات کمی در دست است. تجویز دارو در زمان بارداری یا در بیماران دچار ناسایی کبد و کلیه ممنوع است.

پاسخ مطالعه مورد

این علائم، بیانگربیماری کیست هیداتید(عفونت اکینوکوکوس گرانولوزیس) می‌باشد که با تخم انگل موجود در مدفوع سگ منتقل می‌شود. سایر علل تجمع مایع در کبد شامل آبسه‌های آمیبی و پیوژنی است، اما این علل به صورت کیستی ظاهر نمی‌شوند، برای اکینوکوکوزیس، عارضه تیپیک وجود کیست و مثبت بودن آزمایش سرولوژی به تشخیص کمک می‌کند. درمان شامل آلبندازول به همراه جراحی بادقت فراوان و آسپراسیون زیرجلدی است.

PREPARATIONS AVAILABLE[1]

GeneRic name	available as
Albendazole	Albenza
Bithionol[1]	Bitin
Diethylcarbamazine	Hetrazan
Ivermectin	Mectizan, Stromectol
Mebendazole	Generic, Vermox
Metrifonate[1]	Trichlorfon, Bilarcil
Niclosamide[1]	Niclocide
Oxamniquine[1]	Vansil, Mansil
Oxantel pamoate[1]	Quantrel
Oxantel/pyrantel pamoate[1]	Telopar
Piperazine[1]	Generic, Vermizine
Praziquantel	Biltricide; others outside the USA
Pyrantel pamoate	Ascarel, Pamix, Pin-rid, Pin-X
Thiabendazole	Mintezol

[1]Additional information may be obtained from the Parasitic Disease Drug Service, Parasitic Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, 30333. Telephone: (404) 639-3670.

فصل

۵۴ شیمی‌درمانی سرطان

مطالعه مورد

مردی ۵۵ ساله با افزایش خستگی، ۱۵ پوند کاهش وزن و آنمی میکروسیتیک معرفی شده است. کولونوسکوپی نشانگر یک توده در بخش بالارونده کولون (کولون صعودی)، و نمونه بیوپسی بیانگر سرطان کولورکتال (CRC)است. وی متحمل جراحی برداشت کولون شده و مشخص شده که در مرحله III کانسر کولورکتال با پنج گره لنفاوی مثبت است. پس از جراحی احساس بهبودی داشته هیچگونه علایم خاصی را حس نمی‌کند. توجه کنید که وی بیماری مشخص دیگری نداشت. پیش‌آگهی بیمار چگونه است؟ آیا باید شیمی‌درمانی کمکی دریافت کند؟ بیمار ترکیبی از ۵- فلوروپوراسیل (5-FU)، لوکوورین، و اگزالیپلاتین برای درمان کمکی دریافت می‌کند. بعد از یک هفته از اولین دورهٔ درمان،بیمار سمیت شدیدی را به صورت سرکوب مغز استخوان، اسهال، و تغییر وضعیت ذهنی تجربه می‌کند. محتمل‌ترین تشریح برای این افزایش سمیت چیست؟ آیا هیچگونه نقشی برای تست ژنتیکی جهت تعیین اتیولوژی این سمیت در نظر می‌گیرید؟

در سال ۲۰۱۴، تقریباً ۱/۶ میلیون مورد جدید از سرطان در ایالات متحده آمریکا تشخیص داده خواهد شد و تقریباً ۵۸۰,۰۰۰ مرگ خواهند داشت. سرطان دومین علت مرگ در ایالات متحده آمریکا است. بطوریکه ۱ مورد از ۴ مورد مرگ به علت سرطان است. این بیماری با نقض در کنترل عادی مکانیسم‌های درگیر در رشد سلولی، تکثیر و تمایز آن‌ها بروز می‌کند. سلول‌های که ترانسفورماسیون نئوپلاستیک را طی می‌کنند معمولاً در سطح خود آنتی‌ژن‌هایی را بیان می‌کنند که ممکن است در حالت عادی کشنده باشد و ممکن است علائم عدم بلوغ، ناهنجاری‌های کروموزومی کمی و کیفی نظیر ترانس لوکاسیون‌های مختلف را نشان دهند و سبب تغییرات میان ژنی شوند. در حال حاضر به طور جدی مشخص شده که یک زیر گروه کوچک از جمعیت‌های سلولی، به عنوان سلول‌های بنیادی توموری نامیده می‌شوند، در سلول‌های توموری حضور دارند که این گروه از سلول‌ها قادرند سیکل‌های تکثیر، مهاجرت را تکرار کنند و در ارگان‌های مختلف در پروسه‌ای که متاستاز نامیده می‌شود، کلونیزه می‌شوند. این دسته سلول‌های بنیادی توموری می‌توانند قابلیت کلونوژیک (تشکیل‌دهنده کلونی) داشته و به ناهنجاری‌های کروموزمی که بیانگر ناهنجاری ژنتیک آن‌ها است مشخص می‌شوند که این قابلیت منجر به پیشرفت انتخابی سلول‌ها می‌شود که قابلیت زنده ماندن آن‌ها در محیط‌های چند سلولی را فراهم می‌کند. ناهنجاری ژنتیکی آن‌ها سبب مقاومت آن‌ها به کموتراپی و رادیو تراپی می‌شود. پروسه‌های متاستاتیک و تهاجمی نظیر یک سری از ناهنجاری‌های متابولیک ناشی از سرطان سبب بروز علائم ناشی از تومور و مرگ ناگهانی بیماران می‌شود. مگر اینکه بتوان با درمان آن را ریشه‌کن نمود.

دلایل ایجاد سرطان

شیوع، پراکندگی جغرافیایی و رفتار انواع خاص سرطان به عوامل متعددی از جمله، جنسیت، سن، نژاد، پیش زمینهٔ ژنتیکی و قرارگرفتن در معرض کارسینوژن‌های محیطی بستگی دارد که از این میان، **عوامل محیطی** از بقیه اهمیت بیشتری دارند. به خوبی مشخص شده قرارگرفتن در معرض امواج یونیزه‌کننده، عوامل خطر مهم برای تعداد زیادی از سرطان‌ها از جمله لوسمی حاد، سرطان‌های تیروئید، پستان، ریه، سارکومای بافت نرم و سرطان سلول‌های بازال و سلول‌های آسکوآموس (فلس‌دار) پوست است. اثر کارسینوژن‌های شیمیایی (به ویژه آنهایی که در

مخفف‌ها

ABVD	دوکسوروبیسین (آدریامایسین، هیدروکسی دانوروبیسین، بلئومایسین، وین‌بلاستین، داکاربازین)
BCNU	کارموستین
CCNU	لوموستین
CHOP	سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین (هیدروکسی دانوروبیسین آدریامایسین)، وین‌کریستین (اونکووین)، پردنیزون
CMF	سیکلوفسفامید، متوترکسات، فلوراوراسیل
COP	سیکلوفسفامید، وین‌کریستین (اونکوین) پردنیزون
CRC	سرطان کولورکتال
FAC	فلوراوراسیل، دوکسوروبیسین (آدریامایسین، هیدروکسی دانوروبیسین)، دلفوروبیسین، سیکلوفسفامید
FEC	فلوراوراسیل، اپی‌روبیسین، سیکلوفسفامید
5-FU	۵- فلوروواوراسیل
FOLFIRI	فلوراوراسیل، لکوورین، ایرینوتکان
FOLFOX	فلوراوراسیل، لکوورین، اکسالی‌پلاتین
MP	ملفالان، پردنیزون
6-MP	۶- مرکاپتوپورین
MOPP	مکلورتامین، وین‌کریستین (اونکووین)، پروکاربازین، پردنیزون
MTX	متوترکسات
NSCLC	سرطان ریه با سلول‌های غیر کوچک
PCV	پروکاربازین، لوموستین، وین‌کریستین
PEB	سیس‌پلاتین (پلاتینوم)، اتوپوزید، بلئومایسین
6-TG	۶- تیوگوانین
VAD	وین‌کریستین، دوکسوروبیسین (آدریامایسین)، دگزامتازون
XELOX	کپسیتابین، اکسالی‌پلاتین

دود سیگار وجود دارند)، رنگ‌های آزو[1]، آفلاتوکسین‌ها، آزبست، بنزن و رادون[2] به خوبی در ایجاد انواع مختلف سرطان در انسان مستند شده است.

ویروس‌های متعددی در اتیولوژی سرطان‌های انسانی مختلف شناخته شده‌اند: به عنوان مثال، هپاتیت B و هپاتیت C همراه با پیشرفت به سمت سرطان هپاتوسلولار است؛ HIV همراه با لنفوم هوچکین و غیرهوچکین است؛ ویروس پاپیلومای انسانی همراه با سرطان سرویکال؛ و ویروس ابشتین بار، که به عنوان هرپس ویروس انسانی نوع ۴ (HHV-4) معروف است، همراه با سرطان نازوفارنژ است. ایجاد نئوپلازی با ویروس‌ها علاوه بر میزبان به فاکتورهای محیطی تأثیرگذار روی فرآیندهای ترانسفورماسیون نیز بستگی دارد. ژن‌هایی در سلول هستند که هومولوگ ژن‌های ترانسفورمه کنندهٔ رتروویروس‌ها (خانواده‌ای از RNA ویروس‌ها) بوده و سبب القاء ترانسفورماسیون‌های سرطان‌زا می‌شوند. این ژن‌های سلولی در پستانداران به‌عنوان **انکوژن‌ها**[3] شناخته می‌شوند که یک سری فاکتورهای رشد ویژه و نیز گیرنده‌های مرتبط با آنها را کد می‌کند. این ژن‌ها می‌توانند تکثیر[4] (افزایش تعداد کپی‌های یک ژن) یا جهش یابند؛ هر دو حالت می‌تواند منجر به بیان ساختمان اضافه بر اندازه در سلول‌های بدخیم می‌شود. خانواده از ژن‌های بیان‌کننده *bcl-2* ژن مهم عمومی پیش‌احیا کننده[5] است که به‌طور مستقیم در مهار آپپتوز (یک مسیر کلیدی در مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلولی) در تقویت حیات نقش دارد.

ممکن است گروه دیگری از ژن‌ها به نام **ژن‌های سرکوب‌کننده توموری** آسیب دیده یا جهش یابند، که باعث بروز فنوتیپ نئوپلاستیک می‌شود. ژن P53 بهترین ژن سرکوب کننده، تومور است که تا امروز تأیید شده است، و به نظر می‌رسد که ژن تیپ وحشی طبیعی، نقش مهمی در سرکوب تغییر شکل نئوپلاستیک بازی کند. مشخص شده است که در بیش از ۵۰٪ تمام تومورهای سفت انسانی از جمله تومورهای کبد، پستان، کلون، ریه، سرویکس، مثانه، پروستات و پوست، ژن *P53* خاموش شده است.

روش‌های درمانی سرطان

با روش‌های فعلی درمان، وقتی تومور در زمان تشخیص موضعی باشد، حدود یک‌سوم بیماران با استراتژی‌های درمانی موضعی، مثل جراحی یا پرتودرمانی، بهبود می‌یابند. تشخیص زودتر می‌تواند منجر به میزان بالاتری از بهبودی با این درمان‌های موضعی شود؛ گرچه، در موارد باقیمانده، متاستازهای میکروسکوپی اولیه، یافتهٔ مشخصه این نئوپلاسم‌ها است که ایجاب می‌کند برای کنترل مؤثر سرطان یک روش سیستمیک با شیمی‌درمانی به‌کار گرفته شود. در بیماران با بیماری پیشرفته

1- Azo dyes
2- Radon
3- Oncogene
4- Amplify
5- Pro-survival

موضعی، اغلب شیمی‌درمانی با پرتودرمانی ترکیب می‌شود تا اجازهٔ برداشت جراحی داده شده و این روش ترکیبی، اغلب منجر به نتایج بالینی بهتری می‌گردد. در حال حاضر، حدود ۵۰٪ بیمارانی که ابتدا با سرطان تشخیص داده شده‌اند، می‌توانند معالجه شوند. برعکس، شیمی‌درمانی به تنهایی فقط زمانی می‌تواند باعث معالجه کمتر از ۱۰٪ بیماران سرطانی در مواقعی که تومور در مراحل پیشرفته تشخیص داده شود، گردد.

شیمی‌درمانی در حال حاضر در سه زمینه بالینی اصلی مورد استفاده قرار می‌گیرد: (۱) درمان القایی اولیه برای بیماری پیشرفته یا برای سرطان‌هایی که برای آنها روش درمانی مؤثر دیگری وجود ندارد، (۲) درمان کمکی جدید برای بیمارانی که بیماری موضعی دارند و آنها که درمان‌های موضعی مانند جراحی یا پرتوتابی، یا هر دو، به خودی خود برایشان کافی نبوده است، (۳) درمان کمکی برای روش‌های موضعی درمان، شامل جراحی یا بیشتر پرتودرمانی، یا هر دو می‌باشد.

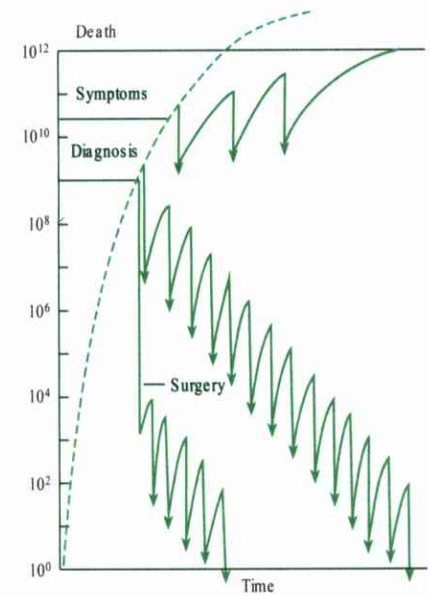
شیمی‌درمانی القایی اولیه اشاره به درمان دارویی دارد که به عنوان درمان اولیه در بیمارانی به کار می‌رود که با سرطان پیشرفته مراجعه می‌کنند و درمان جایگزینی برای آنها وجود ندارد. این روش درمان اصلی در درمان بیماران با بیماری متاستاتیک پیشرفته بوده است، و در بیشتر موارد، اهداف درمان، تسکین علایم وابسته به تومور، بهبود کیفیت کلی زندگی و طولانی‌کردن زمان پیشرفت تومور است. مطالعات انجام شده در محدوده وسیعی از تومورهای جامد نشان داده است که شیمی‌درمانی در بیماران با بیماری پیشرفته، در مقایسه با درمان محافظتی، برای بقا مفید بوده و شروع اولیه درمان دارویی منطقی به نظر می‌رسد. به هر حال، شیمی‌درمانی سرطان در زیر مجموعه کوچکی از بیماران با بیماری پیشرفته می‌تواند شفابخش باشد. در بزرگسالان این سرطان‌های قابل معالجه شامل لنفومای هوچکین و غیرهوچکین، لوسمی میلوژن حاد، سرطان سلول زایا و کوریوکارسینوم است، در حالی‌که سرطان‌های قابل معالجه کودکی شامل لوسمی لنفوبلاستیک حاد، لنفوم بورکیت، تومور ویلمز، و رابدومیوسارکوم جنینی است.

شیمی‌درمانی کمکی جدید اشاره دارد به استفاده از شیمی‌درمانی در بیمارانی با سرطان موضعی که برای آنها درمان‌های موضعی جایگزین، مانند جراحی، وجود دارد ولی به صورت کامل مؤثر نیستند. در حال حاضر درمان کمکی جدید اغلب در درمان سرطان‌های آنال، مثانه، پستان، مری، حنجره، ریه غیرسلول کوچک (NSCLC) پیشرفته موضعی و سارکوم اوستئوژنیک به‌کار می‌رود. برای برخی از این بیماری‌ها، مانند سرطان آنال، معدی مروی، حنجره و ریه غیرسلول کوچک (NSCLC)، نتیجه بالینی مطلوب زمانی به دست می‌آید که شیمی‌درمانی به همراه پرتودرمانی، یا همزمان یا جدا، به‌کار برود. هدف شیمی‌درمانی کمکی جدید جهت کاهش اندازه تومور است که لذا برای برداشت آن راحت‌تر می‌شود به علاوه در برخی موارد نظیر سرطان رکتوم و حنجره تجویز دارو پیش از جراحی می‌تواند در دست نخورده و سالم ماندن سلول‌ها رکتوم و حنجره مؤثر باشد. در اغلب موارد کموتراپی بیشتر پس از جراحی نیز صورت می‌پذیرد.

یکی از مهمترین نقش‌های شیمی‌درمانی سرطان، به عنوان کمک به اشکال درمان موضعی مانند جراحی یا پرتودرمانی بوده که شیمی‌درمانی کمکی نامیده می‌شود. هدف شیمی‌درمانی در این وضعیت کاهش شیوع عود موضعی و سیستمیک و بهبود بقای کلی بیماران است. در کل، رژیم‌های شیمی‌درمانی با فعالیت بالینی در مقابل بیماری پیشرفته ممکن است به دنبال برداشت جراحی تومور اولیه، خاصیت شفابخش داشته، به شرطی که با دوز مناسب و زمان‌بندی صحیح به‌کار گرفته شود. شیمی‌درمانی کمکی هم در طولانی‌کردن بقای بدون بیماری (DFS) و هم بقای کلی (OS) در بیماران با سرطان پستان، کولون، معده، ریه غیرسلول کوچک، تومور ویلمز، آستروسیتوم آناپلاستیک و سارکوم اوستئوژنیک مؤثر است. بیماران با ملانوم بدخیم اولیهٔ در خطر بالای متاستاز موضعی راجعه یا سیستمیک از درمان کمکی با عوامل بیولوژیک آلفا اینترفرون، به صورت بالینی سود خواهند برد، هر چند این درمان باید برای مدت یک سال برای بیشترین کارایی بالینی، تجویز شود. سرانجام، عوامل ضدهورمونی تاموکسیفن، آناستروزول و لتروزول در درمان کمکی زنان یائسه با سرطان پستان در مرحله اولیه که تومورهای پستان آنها گیرنده استروژن را بیان می‌کند، مؤثر خواهند بود (برای جزئیات بیشتر فصل ۴۰ را ببینید). گرچه، چون این عوامل سیتواستاتیک هستند تا سیتوسیدال، باید در دوره‌ای طولانی مدت به‌کار گرفته شوند که دورهٔ استاندارد پیشنهادی ۵ سال است.

نقش کینتیک چرخه سلول و اثر ضدسرطان

اصول کلیدی کینتیک چرخهٔ سلولی ابتدا با استفاده از لوسمی L1210 موش، به عنوان مدل سیستم تجربی، گسترش یافته است (شکل ۱-۵۴). گرچه، درمان دارویی سرطان‌های انسانی نیازمند درک واضحی از تفاوت‌های میان ویژگی‌های لوسمی



شکل ۱-۵۴. فرضیه کشندگی لگاریتمی. ارتباط تعداد سلول‌های توموری در زمان تشخیص، بروز علائم، درمان، طول مدت زندگی. سه رویکرد مختلف درمان با دارو برای مقایسه زمان رشد تومور با حالت عدم استفاده از هیچ نوع درمان (خط‌چین) نشان داده شده است. در نموداری که در بالا کشیده شده، درمان (خطوط فلش‌دار) به صورت متناوب انجام شده، لذا طول مدت بقاء زیاد شده امّا عود علائم در زمان مابین دوره‌های درمان دیده می‌شود و نهایتاً مرگ بیمار اتفاق افتاده است. شیمی درمانی ترکیبی که در قسمت وسط شکل کشیده شده، زودتر شروع شده و اثر قوی‌تری نیز دارد. کشته‌شدن سلول‌های توموری بیشتر از رشد مجدد آنها بوده و مقاومت دارویی نیز اتفاق نمی‌افتد و لذا بهبود حاصل می‌شود. در این مثال درمان به مدت‌های طولانی پس از ناپدیدشدن علائم سرطان (۳-۱ سال) ادامه پیدا کرده است. کارآیی این نوع برخورد درمانی در درمان لوسمی حاد بچگی، سرطان‌های بیضه و لمفومای هوچکین به اثبات رسیده است. در درمان کشیده شده در انتهای نمودار جراحی زودهنگام برای برداشتن تومور اولیه و شیمی‌درمانی کمکی قوی به مدت کافی (تا یک سال) برای از بین‌بردن سلول‌های توموری باقی‌مانده و جلوگیری از بروز میکرومتاستاز توسط این عوامل به کار گرفته شده است.

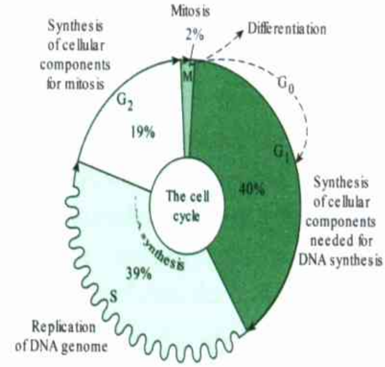
جوندگان و سرطان‌های انسانی و همین طور نیازمند درک اختلافات در میزان رشد بافت‌های هدف طبیعی بین موش و انسان‌ها است. برای مثال، L1210 لوسمی به سرعت رشدکننده دارای درصد بالایی از تولید DNA سلول‌ها است، چنانچه که با اندازه‌گیری جذب تیمیدین تری‌تیت (شاخص کدگذاری) مشخص شده است. چون لوسمی L1210 کسر رشد ۱۰۰٪ دارد (یعنی تمام سلول‌های آن در خلاف چرخهٔ سلولی فعالانه پیشرونده هستند)، چرخه سلولی آن ثابت و قابل پیش‌بینی است. براساس مدل L1210 موشی، اثرات سیتوتوکسیک داروهای ضدسرطان کینتیک کشتن سلول لگاریتمی را دنبال می‌کنند. در حالت کلی، پیش‌بینی می‌شود که یک دارو، وقتی با تعداد ثابتی از سلول‌ها مواجه می‌شود، کسر ثابتی از آنها را خواهد کشت.

بنابراین، اگر یک دارو منجر به کشتن ۳ لگاریتم از سلول‌های سرطانی شده و بار تومور را از $۱۰^{۱۰}$ به $۱۰^{۷}$ سلول کاهش دهد، همان دوز در توموری با بار $۱۰^{۵}$ سلول می‌تواند تعداد را به $۱۰^{۲}$ در توده تومورال، کاهش دهد. بنابراین، مرگ سلولی، صرف‌نظر از بار تومور، به یک نسبت است. قانون اساسی شیمی‌درمانی (رابطه معکوس غیرقابل تغییر بین تعداد سلول‌ها و قابلیت درمان) با این مدل بنا نهاده شد، و این ارتباط برای دیگر بدخیمی‌های خونی نیز اجرا شدنی است.

گرچه رشد لوسمی‌های موشی، کینتیک سلولی نمایی را تقلید می‌کند، اطلاعات مدلسازی شده ریاضی اشاره به این دارد که بیشتر تومورهای جامد انسانی با چنین روشی رشد نمی‌کند. اطلاعات تجربی جمع‌آوری شده در سرطان‌های جامد انسانی از مدل «گُم پرتزیان»[1] رشد و پسرفت تومور حمایت می‌کند. تمایز اساسی بین رشد گم‌پرتزیان و رشدنمایی در کینتیک گم‌پرتزیان است. کسر رشد تومور ثابت نیست، بلکه به صورت نمایی با زمان کاهش می‌یابد (رشد نمایی مطابق است با کندی نمایی رشد به دلیل محدودیت‌های تأمین خون و دیگر فاکتورها). حداکثر کسر رشد زمانی است که تومور تقریباً در یک‌سوم از حداکثر اندازهٔ خود قرار دارد. تحت مدل گم‌پرتزیان، وقتی بیماری با سرطان پیشرفته درمان می‌شود، توده تومور بزرگتر است، کسر رشد آن کم است، و بنابراین کسری از سلول‌ها که کشته می‌شوند، کم است. یافتهٔ مهم در رشد گم‌پرتزیان این است که پاسخ به شیمی‌درمانی در تومورهای حساس به دارو تا حد زیادی به محل قرارگیری تومور در منحنی رشد خاص خود، بستگی دارد.

با دانستن اطلاعاتی در مورد کینتیک سلول و جمعیت سلول‌های سرطانی، تا حدی به علت محدودیت اثربخشی بیشتر داروهای ضد سرطانی پی می‌بریم. یک شکل شماتیک خلاصه‌ای از کینتیک چرخهٔ سلولی در شکل ۲-۵۴ به تصویر کشیده شده است. این اطلاعات مرتبط با نحوه اثر اندیکاسیون‌ها و زمان‌بندی داروهای مخصوص چرخه سلولی[2] (CCS) و داروهای غیراختصاصی برای چرخه سلول (CCNS)[3] است.

1- Gompertzian
2- Cell cycle-specific
3- Cell cycle-nonspecific



شکل ۲-۵۴. چرخه سلولی و سرطان. طرحی فرضی از مراحل چرخهٔ سلولی که تمام سلول‌ها اعم از طبیعی و سرطانی قبل و در حین تقسیم سلولی از آن می‌گذرند. درصدهای ذکر شده به طور تقریبی بیانگر زمان سپری شده در هر مرحله توسط یک سلول سرطانی است، طول دورهٔ G_1 به هر حال می‌تواند بسیار متغیر باشد. بسیاری از داروهای مؤثر ضد سرطانی روی سلول‌های در حال گذر از فاز تکثیر اثر گذاشته و داروهای مخصوص چرخهٔ سلول (CCS) نامیده می‌شوند (جدول ۱-۵۴). گروه دوم از داروها که CCNS یا داروهای غیراختصاصی برای چرخهٔ سلول نامیده می‌شوند، قادر به استریلیزه‌کردن سلول‌ها چه در حال استراحت در G_0 چه در حال تکثیر می‌باشند. CCNSها می‌توانند هم سلول‌های مرحلهٔ G_0 و هم سلول‌های در حال تکثیر را از بین ببرند (گرچه سلول‌های در حال تکثیر حساسترند).

داروهایی که جزء این دو گروه هستند در جدول ۱-۵۴ خلاصه شده‌اند.

نقش ترکیب‌های دارویی

به‌جز موارد نادر (مانند کوریوکارسینوم و لنفوم بورکیت)، تک‌داروها در دوزهای قابل‌تحمل بالینی قادر به درمان سرطان نبوده‌اند. درسالهای ۱۹۶۰ و اوایل ۱۹۷۰، رژیم‌های ترکیبی دارویی، بیشتر براساس اثرات بیوشیمیایی شناخته‌شده داروهای ضد سرطان تا کارایی بالینی آنها، گسترش پیدا کردند. هرچند که، این رژیم‌ها تا حد زیادی بی‌تأثیر بودند. دورهٔ شیمی‌درمانی ترکیبی مؤثر وقتی شروع شد که چند داروی فعال از گروه‌های مختلف برای ترکیب در درمان لوسمی حاد و لنفوم‌ها در دسترس قرار گرفتند. به دنبال این موفقیت اولیه با بدخیمی‌های خونی، شیمی‌درمانی ترکیبی برای درمان تومورهای توپر گسترش پیدا کرد.

استفاده از شیمی‌درمانی ترکیبی به دلایل متعدد مهم است.

جدول ۱-۵۴ اثر گروه‌های اصلی داروهای ضد سرطان بر چرخه سلولی

عوامل مؤثر اختصاصی چرخه سلولی (CCS)	عوامل غیراختصاصی برای چرخهٔ سلولی (CCNS)
ضدمتابولیت‌ها (فاز S)	**داروهای آلکیله‌کننده**
کپسیتابین	آلترتامین
کلادریبین	بنداموستین
کلوفارابین	بوسولفان
سیتارابین (ara-C)	کارموستین
فلودارابین	کلرامبوسیل
۵-فلورواوراسیل (5-FU)	سیکلوفسفامید
جمسیتابین	داکاربازین
۶-مرکاپتوپورین (6-MP)	لوموستین
متوترکسات (MTX)	مکلورتامین
نلارابین	ملفالان
پرالاترکسات	تموزولومید
۶-تیوگوانین (6-TG)	تیوتپا
مهارکننده‌های توپوایزومراز II (فازهای G_1-S)	**آنتی‌بیوتیک‌های ضد تومور**
	داکتینومایسین
اتوپوساید	میتومایسین
مهارکننده‌های توپوایزومراز I (کامپتوتیسن G2-M0)	**آنالوگ‌های پلاتینوم**
	کاربوپلاتین
ایرینوتکان	سیس‌پلاتین
توپوتکان	اکسالی‌پلاتین
تاکسان‌ها (فاز M)	**آنتراسیکلین‌ها**
پاکلی‌تاکسل متصل به آلبومین	دانوروبیسین
کابازیتاکسل	دوکسوروبیسین
دوستاکسل	اپی‌دوبیسین
پاکلی‌تاکسل	ایداروبیسین
	میتوگزانترون
آلکالوئیدهای مشتق از وینکا	
وین‌بلاستین	
وین‌کریستین	
وینورلبین	
مهارکننده‌های میکروتوبولی (فاز M)	
ایکساپیلون	
اریبولین	
آنتی‌بیوتیک‌های ضد توموری (فازهای G_2 و M)	
بلئومایسین	

اول، نخست روش می‌تواند بدون تغییر دوز دارو بیشترین کشتار سلول را در محدوده‌ای که میزبان می‌تواند سمیت هر دارو را تحمل کند، فراهم کند. دوم، این روش محدودهٔ وسیعی از

تداخل بین داروها و سلول‌های تومور با ناهنجاری‌های ژنتیکی مختلف در یک جمعیت توموری ناهمگون، ایجاد می‌کند. سرانجام، می‌تواند از گسترش بعدی مقاومت دارویی سلولی پیشگیری کرده یا آن را کند سازد. همان اصولی که برای درمان بسیاری از عفونت‌های مزمن مثل HIV و سل به‌کار گرفته می‌شوند.

اصولی معین انتخاب داروها را در مؤثرترین ترکیبات دارویی تعیین کرده و الگویی را برای گسترش برنامه‌های درمان دارویی جدید فراهم می‌آورند.

۱. **کارایی:** فقط داروهایی که به تنهایی تا حدی در مقابل همان تومور مؤثر هستند، باید برای استفاده در ترکیب، انتخاب شوند. داروهایی که در بخشی از بیماران بهبودی کامل ایجاد می‌کنند، اگر در دسترس باشند، به داروهایی که فقط پاسخ‌های نسبی ایجاد می‌کنند، ترجیح داده می‌شوند.

۲. **سمیت:** وقتی داروهای متعدد از یک دسته دارویی با میزان تأثیر یکسان در دسترس هستند، دارو باید براساس سمیت آن انتخاب شود به طوری که با سمیت داروهای دیگر موجود در ترکیب، همپوشانی نداشته باشد. گرچه چنین انتخابی منجر به محدودهٔ وسیع‌تری از عوارض جانبی می‌گردد، اما خطر اثر کشنده ایجاد شده با تهاجم‌های متعدد با داروهای مختلف به همان سیستم عضوی را به حداقل رسانده و اجازه می‌دهد شدت دوز به حداکثر رسانده شود.

۳. **جدول زمانی مطلوب:** داروها باید با دوز و جدول زمانی مطلوب داده شوند و ترکیبات دارویی باید با فواصل ثابت مورد استفاده قرار گیرند. بدین علت که فواصل طولانی بین دوره‌ها تأثیری منفی بر نیرومندی دوز دارد، فواصل بدون درمان بین دوره‌ها باید کوتاهترین زمان لازم برای بهبود حساس‌ترین بافت‌های هدف طبیعی، که معمولاً مغز استخوان است، باشد.

۴. **مکانیسم تداخل:** باید درک واضحی از مکانیسم‌های بیوشیمیایی، مولکولی و فارماکوکینتیک تداخل بین داروهای منفرد در یک ترکیب داده‌شده، وجود داشته باشد، تا اجازه تأثیر حداکثری را بدهد. حذف یک دارو از یک ترکیب ممکن است باعث رشد بیش‌ازحد کلون تومور حساس به آن دارو شده و موجب مقاومت به دیگر داروهای موجود در ترکیب گردد.

۵. **خودداری از تغییر خودسرانه دوز:** کاهش خودسرانهٔ دوز داروی مؤثر به منظور اضافه‌کردن داروهای دیگر با اثر کمتر ممکن است باعث کاهش مؤثرترین دوز به زیر حد آستانهٔ مؤثر بودن شده و توانایی ترکیب را برای درمان بیماری در یک بیمار تخریب نماید.

عوامل میزان مصرف

تراکم دوز یکی از فاکتورهای اصلی محدودکننده توانایی شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی برای انجام درمان، مشکل میزان مصرف مؤثر می‌باشد همانطور که در فصل ۲ شرح داده شد. منحنی دوز ـ پاسخ در سیستم‌های زیستی، معمولاً از نظر شکل سیگموئیدی بوده و یک آستانه، یک فاز خطی و یک فاز کفه دارد. برای شیمی‌درمانی، انتخابی بودن درمان براساس تفاوت بین منحنی‌های دوز ـ پاسخ بافت‌های طبیعی و تومورال می‌باشد. در مدل‌های حیوانی تجربی، منحنی دوز ـ پاسخ معمولاً در فاز خطی سراشیب بوده، و یک کاهش دوز وقتی تومور در فاز خطی منحنی دوز ـ پاسخ قرار دارد، تقریباً همیشه منجر به از بین رفتن توانایی درمان مؤثر تومور می‌شود، حتی وقتی هنوز کاهش در فعالیت ضدتوموری مشاهده نشده است. گرچه با کاهش دوزی به اندازهٔ ۲۰٪ هنوز بهبودی‌های کامل مشاهده می‌شوند، سلول‌های تومورال باقیمانده به طور کامل قابل حذف نبوده، بدین وسیله اجازه عود احتمالی را می‌دهند. چون داروهای ضد سرطان همراه با سمیت هستند، اغلب برای متخصصان بالینی خوش‌آیند است که با کاهش سادهٔ دوز یا افزایش فاصلهٔ زمانی بین هر چرخهٔ درمانی، از سمیت حاد جلوگیری کنند. هر چند، چنین تغییرات تجربی در دوز دارو، یک دلیل اصلی شکست درمانی در بیماران با تومورهای حساس به دارو را نشان می‌دهد.

وجود رابطه مثبتی بین شدت دوز و کارایی بالینی در بسیاری تومورهای جامد به تأیید رسیده است، که شامل سرطان‌های پیشرفته تخمدان، پستان، ریه و کولون و همین طور در بدخیمی‌های خونی شامل لنفوم‌ها است. در حال حاضر، سه روش اصلی برای تحویل دوز ـ شدت شیمی‌درمانی وجود دارد. اولین روش، **افزایش تدریجی دوز** است به طوری که دوز عوامل ضد سرطان افزایش می‌یابد. دومین استراتژی به‌کارگیری عوامل ضد سرطان به شیوهٔ دوز ـ شدت با **کاهش فواصل** بین چرخه‌های درمانی است، در حالی که روش سوم **جدول زمانی ترتیبی** هر کدام از عوامل تکی یا رژیم‌های ترکیبی را درگیر می‌کند. در حال حاضر هر کدام از این استراتژی‌ها برای محدودهٔ وسیعی از سرطان‌ها شامل سرطان‌های جامد نظیر سرطان پستان، کولورکتال و سرطان ریوی غیرکوچک مورد استفاده قرار گرفته و همواره، چنین رژیم‌های دوز ـ شدت موجب بهبود قابل توجه نتایج بالینی شده‌اند.

مقاومت به دارو

یکی از موضوعات اساسی در شیمی‌درمانی سرطان ایجاد مقاومت دارویی در سلول‌هاست. برخی انواع تومور مانند ملانوم بدخیم، سرطان سلول کلیه و سرطان مغز به داروهای موجود مقاومت اولیه[1] نشان می‌دهند (عدم پاسخ در نخستین مواجهه با دارو). به نظر می‌رسد وجود مقاومت درونی ابتدا توسط گولید و کولمن[2] در اوایل دهه ۱۹۸۰ عنوان شد، که از ناپایداری ژنتیکی که در بیشتر سرطان‌ها دیده می‌شود، منشأ می‌گرفت. برای مثال، جهش در ژن سرکوب کننده تومور p53 در حداقل ۵۰٪ همه تومورهای انسان اتفاق می‌افتد. مطالعات پیش‌بالینی و بالینی نشان داده‌اند که فقدان عملکرد p53 منجر به مقاومت در برابر پرتودرمانی و همین‌طور مقاومت به تعداد زیادی از عوامل ضد سرطان می‌گردد. نواقصی در خانواده آنزیم التیام دهنده نامتناسب، که به طور نزدیکی با گسترش سرطان کولورکتال فامیلیال و تک‌گیر مربوط است، باعث افزایش مقاومت به عوامل ضدسرطان غیروابسته، شامل فلوروپیریمیدین‌ها، تیوپورین‌ها و سیس‌پلاتین/ کاربوپلاتین، می‌گردد. برخلاف مقاومت اولیه، مقاومت اکتسابی در پاسخ به قرارگیری در معرض عامل ضد سرطان داده شده، گسترش می‌یابد. به‌طور تجربی مشخص شده که مقاومت دارویی ممکن است به صورت بسیار اختصاصی برای دارویی خاص ایجاد شود که اغلب هم به علت یک تغییر در سیستم ژنتیکی سلول توموری مشخص با افزایش بیان یا تکثیر یک یا تعداد بیشتری ژن همراه است. در دیگر مثال‌ها، فنوتیپ مقاومت به چند دارو، که همراه با افزایش بیان ژن MDR1 است که گلیکوپروتئین حامل سطح سلول را کدگذاری می‌کند (P گلیکوپروتئین، فصل ۵ را ببینید)، اتفاق می‌افتد. این شکل از مقاومت منجر به افزایش خروج دارو شده و موجب کاهش تجمع داخل سلولی محدودهٔ وسیعی از عوامل ضد سرطان غیروابسته ساختمانی شامل آنتراسایکلین‌ها، آلکالوئیدهای وینکا، تاگزان‌ها، کامپتوسین‌ها، اپیبودوفیلوتوکسین‌ها و حتی مهارکننده‌های سلول کوچک، مثل ایماتینیب می‌گردد.

■ فارماکولوژی پایه داروهای شیمی‌درمانی سرطان

داروهای آلکیله‌کنندهٔ چند عملکردی

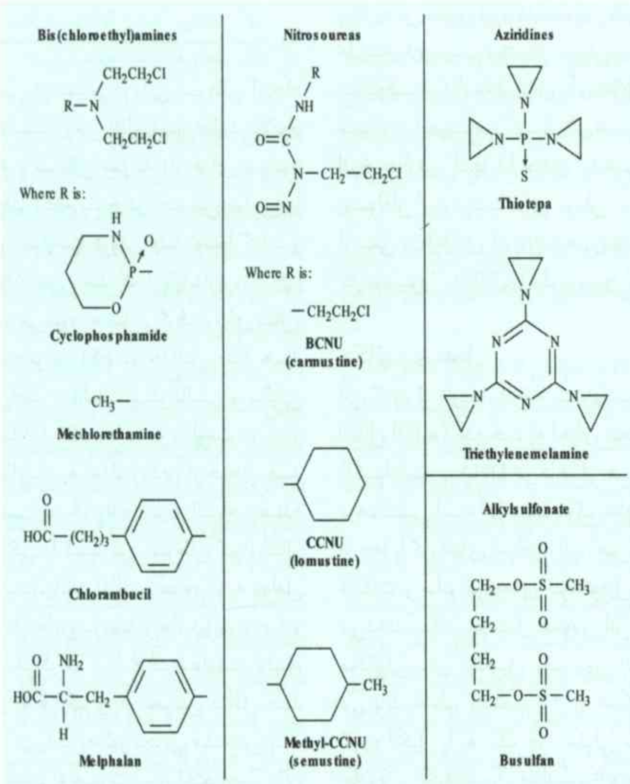
مفیدترین داروهای آلکیله‌کننده بالینی (شکل ۳-۵۴) دارای ساختاری محتوی یک بیس (کلرواتیل) آمین، اتیل‌ان ایمین یا یک بخش نیتروز اوره هستند. این داروها در چندین گروه مختلف طبقه‌بندی می‌شود. در میان بیس (کلرواتیل) آمین‌ها، سیکلوفسفامید[3]، مکلوراتامین[4]، ملفالان[5] و کلرامبوسیل[6] از همه مفیدترند. ایفوسفامید[7] بسیار شبیه سیکلوفسفامید است امّا گستره اثر و عوارض آنها تا حدی با هم متفاوت است. تیوتپا[8] و بوسولفان[9] به ترتیب برای درمان سرطان پستان و تخمدان، و لوسمی میلوئیدی استفاده می‌شوند. نیتروز اوره‌های اصلی کارموسیتن[10] (BCNU)، لوموستین[11] (CCNU) منشأ می‌گیرند.

مکانیسم عمل

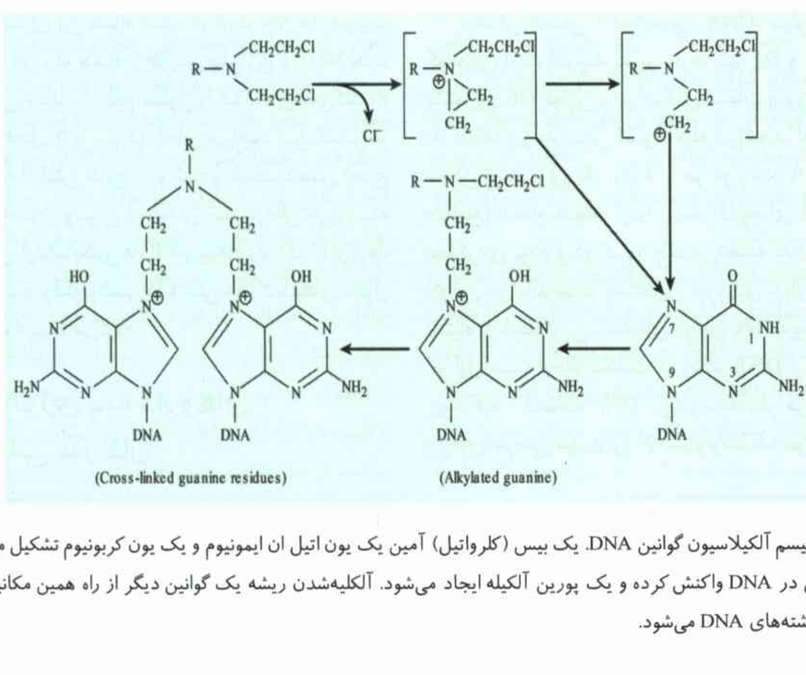
این گروه از داروها، اثرات سیتوتوکسیک خود را از راه گروه‌های انتقال آلکیله‌کننده خود به اجزای مختلف سلولی اعمال می‌کنند. آلکیلاسیون DNA در داخل هسته احتمالاً اصلی‌ترین برهمکنشی است که سبب مرگ سلول می‌شود. به هر حال این داروها با گروه‌های سولفیدریل، آمین، هیدروکسیل، کربوکسیل و فسفات و سایر گروه‌های نوکلئوفیل سلول واکنش شیمیایی می‌دهند. مکانیسم عمل عمومی این داروها، حلقوی‌کردن داخل مولکولی برای تشکیل یک یون اتیل ان ایمونیوم است که می‌تواند به طور مستقیم یا از راه تشکیل یک یون کربونیوم، یک گروه آلکیل را به یک جزء سلولی منتقل کند (شکل ۴-۵۴). علاوه بر آلکیلاسیون، مکانیسم ثانویه دیگری که با نیتروزآمین‌ها روی می‌دهد، کرباموﻻسیون ریشه‌های لیزین پروتئین‌ها با تشکیل ایزوسیانات‌ها است.

مکان اصلی آلکیلاسیون DNA، نیتروژن N7 ریشهٔ گوانوزین است اگرچه سایر بازها نیز N1 و N3 آدنین، N3 سیتوزین، O6 گوانین و نیز اتم‌های فسفات و پروتئین‌های متصل به DNA نیز به میزان کمتر آلکیله می‌شوند. این برهمکنش‌ها ممکن است روی یک رشته یا هر دو رشته DNA (با اتصال متقاطع) انجام شوند، زیرا بیشتر داروهای آلکیله‌کننده دو عملکردی بوده و دو گروه واکنش‌دهنده دارند. آلکیلاسیون گوانین می‌تواند سبب جفت‌شدن غیرعادی با باز تیمین و کدهی اشتباه یا با جداکردن ریشه‌های گوانین باعث دپورینه شدن، شود. اثر اول سبب ایجاد شکست در رشته DNA از راه گسسته‌شدن پیوند قند ـ فسفات DNA می‌شود. به نظر می‌رسد که ایجاد پل‌های عرضی مهم‌ترین اثر سیتوتوکسیک عوامل آلکیله‌کننده

1- Primary resistance
2- Golide and Coleman
3- Cyclophosphamide
4- Mechlorethamine
5- Melphalan
6- Chlorambucil
7- Ifosfamide
8- Thiotepa
9- Busulfan
10- Carmustine
11- Lomustine



شکل ۳-۵۴. ساختار گروه‌های اصلی داروهای آلکیله‌کننده.



شکل ۴-۵۴. مکانیسم آلکیلاسیون گوانین DNA. یک بیس (کلرواتیل) آمین یک یون اتیل ان ایمونیوم و یک یون کربونیوم تشکیل می‌دهد که با یک باز مثل N7 گوانین در DNA واکنش کرده و یک پورین آلکیله ایجاد می‌شود. آلکیله‌شدن ریشه یک گوانین دیگر از راه همین مکانیسم سبب ایجاد اتصالات عرضی رشته‌های DNA می‌شود.

باشد. سلول‌های در حال همانندسازی بیشترین حساسیت را به این داروها دارند. بنابراین با وجود این که داروهای آلکیله‌کننده، مخصوص مرحلهٔ چرخهٔ سلولی نیستند، امّا سلول‌ها در اواخر فازهای G_1 و S چرخهٔ سلول بسیار به این داروها حساس بوده و در فاز G_2 مهار می‌شوند.

مقاومت

مکانیسم مقاومت اکتسابی به داروهای آلکیله‌کننده، احتمالاً افزایش ظرفیت ترمیم آسیب‌های DNA، کاهش انتقال داروهای آلکیله‌کننده به داخل سلول‌ها و افزایش بیان یا فعالیت گلوتاتیون و پروتئین‌های مرتبط با گلوتاتیون که برای اتصال به عوامل آلکیله‌کننده مورد نیاز هستند یا از راه افزایش فعالیت آنزیم گلوتاتیون S- ترانسفراز (که کونژوگاسیون راکاتالیز می‌کند)، خواهد بود.

عوارض جانبی

عوارض جانبی که معمولا همراه با عوامل آلکیله کننده می‌باشند بیشتر وابسته به دوز بوده و نخست در بافت‌های به سرعت رشدکننده مثل مغز استخوان، دستگاه گوارش و دستگاه تولیدمثل، اتفاق می‌افتند. تهوع و استفراغ می‌تواند موضوعی جدی در رابطه با تعدادی از این عوامل باشد. همچنین، این داروها یک اثر قدرتمند تاول‌زایی دارند که می‌تواند بافت‌ها را در محل تجویز تخریب کرده و هم موجب سمیت سیستمیک گردند. به عنوان یک گروه، عوامل آلکیله کننده در طبیعت سرطانزا بوده و خطر افزایش‌یافته‌ای از بدخیمی‌های ثانوی، به خصوص لوسمی میلوژن حاد، وجود دارد.

سیکلوفسفامید از مهم‌ترین عوامل داروی آلکیله کننده است که به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد، و یکی از مهمترین مزایای این ترکیب این است که فراهمی‌زیستی خوراکی بالایی دارد. سیکلوفسفامید در حالت تزریقی، غیرفعال بوده و حتماً باید با آنزیم‌های میکروزومی کبد به شکل سیتوتوکسیک خود تبدیل شود (شکل ۵-۵۴). سیستم سیتوکروم P450 اکسیداز با عمل مرکب، سیکلوفسفامید را به ۴- هیدروکسی سیکلوفسفامید تبدیل می‌کند که خود در تعادل با آلدوفسفامید قرار دارد. این متابولیت‌های فعال با جریان خون هم به بافت تومور و هم بافت‌های سالم رسیده و در آنجا تبدیل غیرآنزیمی آلدوفسفامید به اشکال سیتوتوکسیک آن (فسفر آمید موستارد (خردل) و آکرولئین) اتفاق می‌افتد. کبد با تبدیل آنزیمی متابولیت‌های غیرفعال ۴- کتوسیکلوفسفامید و کربوکسی فسفامید، از خود محافظت می‌کند.

عوارض اصلی ایجاد شونده با داروهای آلکیله‌کننده در جدول ۲-۵۴ خلاصه شده‌اند و در زیر مورد بحث قرار می‌گیرند.

نیتروزاوره‌ها

این داروها با سایر داروها مقاومت متقاطع ندارند، همگی به تغییر شکل زیستی[1] نیاز دارند که در آن با تجزیه غیر آنزیمی به متابولیت‌هایی با فعالیت آلکیله‌کنندگی و کرباموئیل‌کنندگی تبدیل می‌شوند. نیتروز اوره‌ها بسیار در چربی محلول هستند و می‌توانند از سد خونی ـ مغزی عبور کنند که از این ویژگی آنها در درمان تومورهای مغزی استفاده می‌شود. گرچه قسمت اعظم آلکیلاسیون با این داروها در موقعیت N7 گوانین در DNA رخ می‌دهد، امّا آلکیلاسیون اصلی روی موقعیت O6 گوانین است که خاصیت سیتوتوکسیک داشته و منجر به اتصال عرضی G-C در DNA می‌شود. پس از تجویز خوراکی لوموستین، مقادیر پلاسمایی طی ۴-۱ ساعت به حداکثر (پیک) می‌رسد و غلظت‌های سیستم عصبی مرکزی به ۴۰-۳۰٪ فعالیت داروی موجود در پلاسما می‌رسد. راه اصلی پاک‌سازی دارو از بدن دفع ادراری است. نوعی استرپتوزوسین[2] نیتروز اوره طبیعی قنددار است که به علت داشتن حداقل عوارض برای مغز استخوان بسیار مورد توجه قرار گرفته است. این دارو برای درمان کارسینومای جزایر سلولی ترشح‌کنندهٔ انسولین کاربرد دارد.

داروهای آلکیله‌کنندهٔ غیرکلاسیک

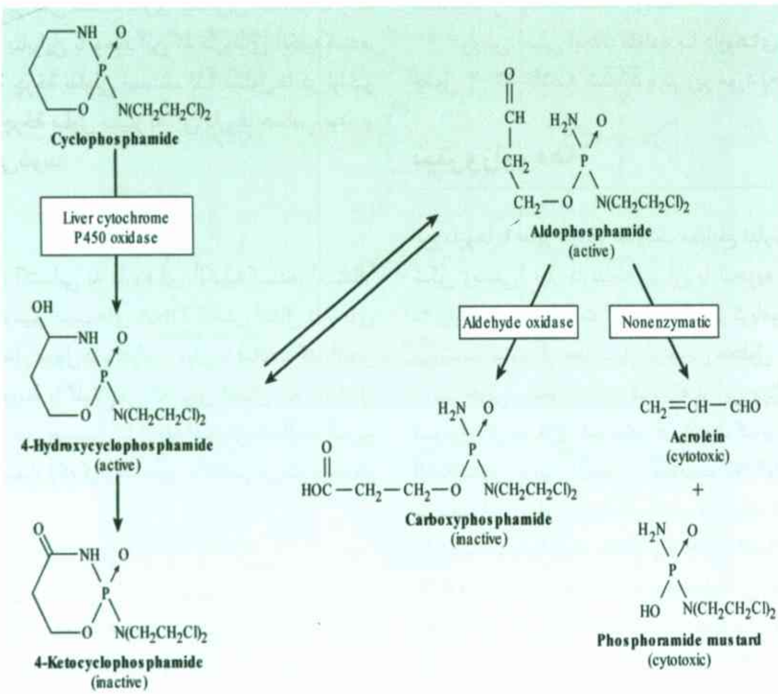
ترکیبات متعدد دیگری دارای مکانیسم عمل سیتوتوکسیک از راه آلکیلاسیون DNA هستند. این داروها عبارتند از: پروکاربازین[3]، داکاربازین[4]، بنداموستین. اثر بالینی و عوارض اصلی این داروها در جدول ۲-۵۴ خلاصه شده است.

پروکاربازین

این داروی خوراکی مشتق متیل هیدرازین است و اغلب در رژیم‌های درمانی بالینی برای لنفومای هوچکینی و غیرهوچکینی و تومورهای مغز به کار می‌رود.

مکانیسم عمل دقیق آن نامعلوم است، امّا این دارو سبب مهار بیوسنتز DNA، RNA و پروتئین، طولانی‌شدن اینترفاز و

1- Biotransformation
2- Sterptozocin
3- Procarbazine
4- Dacarbazine



شکل ۵-۵۴. متابولیسم سیکلوفسفامید.

ایجاد شکست‌های کروموزومی می‌شود. متابولیسم اکسیداتیو این دارو به کمک آنزیم‌های کروموزومی، سبب تولید آزوپروکاربازین و H_2O_2 می‌شود که احتمالاً سبب ایجاد شکست در DNA می‌شوند. متابولیت‌های سیتوتوکسیک دیگری نیز از این دارو تشکیل می‌شوند. یکی از آنها مهارکنندهٔ ضعیف مونوآمین اکسیداز (MAO) است و از این‌رو اثرات جانبی دارو در صورت تجویز همزمان یک مهارکنندهٔ دیگر MAO و همچنین با عوامل مقلد سمپاتیک، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، آنتی‌هیستامین‌ها، سرکوب کننده‌های دستگاه عصبی مرکزی، عوامل ضد دیابت، الکل، و داروهای حاوی تیرامین بروز خواهد کرد.

در مورد لوسمی حاد، احتمال بروز سرطان‌های ثانوی با مصرف دارو وجود دارد و به نظر می‌رسد، قدرت سرطانزایی پروکاربازین، از آلکیلان‌های دیگر بالاتر است.

داکاربازین[1]

داکاربازین ترکیبی صناعی است که به دنبال فعال‌شدن متابولیک در کبد به وسیله N- دمتیلاسیون اکسیداتیو به مشتقات مونومتیل، به‌عنوان عامل آلکیله‌کننده عمل می‌کند. این متابولیت خودبخود به دیازومتان تجزیه می‌شود که این ماده یون متیل کاربونیوم را ایجاد می‌کند که گونه سیتوتوکسیک کلیدی به شمار می‌رود. داکاربازین به صورت تزریقی مصرف شده و برای درمان ملانوم بدخیم، لنفوم هوچکین، سارکوم بافت نرم و نوروبلاستوم مورد استفاده قرار می‌گیرد. از نظر وضعیت ایمنی اصلی‌ترین سمیت محدودکننده دوز، سرکوب مغز استخوان می‌باشد ولی تهوع و استفراغ هم در برخی موارد ممکن است شدید باشند. این دارو تاول‌زای بالقوه بوده و در حین تجویز دارو احتیاط لازم برای جلوگیری از خروج دارو از رگ باید در نظر گرفته شود.

بنداموستین

بنداموستین عامل آلکیله کننده با دو عملکرد است که حاوی حلقهٔ پورین بنزیمیدازول و نیمه نیتروژن موستارد است. مانند دیگر عوامل آلکیله‌کننده، این عامل با DNA تشکیل ارتباطات متقاطع می‌دهد که موجب وقفه‌های تک و دو زنجیره‌ای می‌شود که خود

1- Dacarbazine

جدول ۲-۵۴ عوامل آلکیله‌کننده و آنالوگ‌های پلاتینیوم: اثر بالینی و عوارض

داروی آلکیله‌کننده	مکانیسم عمل	اثرات بالینی	عوارض حاد	عوارض تأخیری
مکلورتامین	تشکیل ارتباط متقاطع DNA که موجب مهار سنتز و عملکرد DNA می‌گردد	لنفومای هوچکین و غیرهوچکین	تهوع و استفراغ	کاهش متوسط تعداد سلول‌های خون محیطی، دوزهای زیاد باعث سرکوب شدید مغز استخوان همراه با لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و خونریزی می‌شوند. به ندرت آلوپسی (طاسی) و سیستیت هموراژیک ناشی از سیکلوفسفامید ایجاد می‌شود که با هیدراتاسیون کافی می‌توان از پیدایش آن جلوگیری کرد. بوسولفان سبب ایجاد رنگدانه‌های پوستی (پیگمانتاسیون) فیبروز ریه و نارسایی آدرنال می‌شود.
کلرامبوسیل	مانند بالا	CLL و لنفوم غیرهوچکین	تهوع و استفراغ	
سیکلوفسفامید	مانند بالا	سرطان پستان، سرطان تخمدان، لنفوم غیرهوچکین، CLL، سارکوم بافت نرم، نوروبلاستوم، تومور ویلمز، رابدومیوسارکوم	تهوع و استفراغ	
بنداموسیتین	مانند بالا	CLL، لنفوم غیرهوچکین	تهوع و استفراغ	
ملفالان	مانند بالا	میلوم مولتیپل، سرطان پستان، سرطان تخمدان	تهوع و استفراغ	
تیوتپا	مانند بالا	سرطان پستان، سرطان تخمدان، سرطان مثانه سطحی	تهوع و استفراغ	
بوسولفان	مانند بالا	CML	تهوع و استفراغ	
کارموسیتین	مانند بالا	سرطان مغز، لنفوم هوچکین و غیرهوچکین	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان؛ نادر: بیماری ریوی بینابینی و نفریت بینابینی
لوموستین	مانند بالا	سرطان مغز	تهوع و استفراغ	
آلترتامین	مانند بالا	سرطان تخمدان	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، نوروپاتی محیطی، سندرم شبه‌آنفلوانزا
تموزولومید	DNA را متیله کرده و سنتز و عملکرد DNA را مهار می‌کند	سرطان مغز، ملانوم	تهوع و استفراغ، سردرد و خستگی	سرکوب مغز استخوان، افزایش خفیف آزمون‌های عملکرد کبدی
پروکاربازین	DNA را متیله کرده و سنتز و عملکرد DNA را مهار می‌کند	لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، تومورهای مغز	سرکوب سیستم عصبی مرکزی	سرکوب مغز استخوان، وانکش‌های ازدیاد حساسیتی
داکاربازین	DNA را متیله کرده و سنتز و عملکرد DNA را مهار می‌کند.	لنفوم هوچکین، ملانوم، سارکوم بافت نرم	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، سمیت دستگاه عصبی مرکزی با نوروپاتی، آتاکسی، کرختی، کنفوزیون
سیس‌پلاتین	تشکیل ارتباطات متقاطع داخل رشته‌ای و بین رشته‌ای DNA، اتصال به پروتئین‌های هسته و سیتوپلاسم	سرطان سلول کوچک و غیرسلول کوچک ریه، سرطان پستان، سرطان مثانه، سرطان معدی مروی، سرطان سر و گردن، سرطان تخمدان، سرطان سلول زایا	تهوع و استفراغ	نفروتوکسی‌سیتی، نوروپاتی حسی محیطی، سمیت گوشی، اختلال عملکرد عصب

جدول ۲-۵۴ عوامل آلکیله کننده و آنالوگ‌های پلاتینیوم: اثر بالینی و عوارض (ادامه)

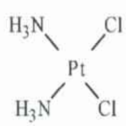
داروی آلکیله‌کننده	مکانیسم عمل	اثرات بالینی	عوارض حاد	عوارض تأخیری
کاربوپلاتین	مانند سیس‌پلاتین	سرطان ریه سلول کوچک و غیرسلول کوچک، سرطان پستان، سرطان تخمدان، سرطان سر و گردن، سرطان مثانه	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان؛ نادر: نوروپاتی محیطی، سمیت کلیوی، اختلال عملکرد کبد
اکسالی‌پلاتین	مانند سیس‌پلاتین	سرطان کولورکتال، سرطان معدی مروی، سرطان پانکراس	تهوع و استفراغ لارینگوفارینژال دیس‌استزیا[1]	سرکوب مغز استخوان، نوروپاتی حسی محیطی، اسهال

CLL= لوسمی لنفوسیتیک مزمن؛ CML= لوسمی میلوژن مزمن

باعث مهار سنتز و عملکرد DNA می‌گردد. این مولکول همچنین نقاط کنترل میتوزی را مهار کرده و باعث نارسایی شدید میتوز می‌شود که منجر به مرگ سلول می‌گردد. قابل ذکر است که مقاومت متقاطع بین بنداموستین و دیگر عوامل آلکیله کننده جزئی است. بنابراین با وجود پیشرفت مقاومت نسبت به عوامل آلکیله‌کننده اساسی را برای اثرات بالینی آن فراهم می‌کند. این دارو برای استفاده در بیماران با لوسمی لنفوسیتی مزمن مورد تأیید قرار گرفته و در مقابل لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، میلوم مولتیپل و سرطان پستان هم فعال بوده است. سمیت اصلی محدودکنندهٔ دوز، سرکوب مغز استخوان و تهوع و استفراغ خفیف است. واکنش‌های ازدیاد حساسیت در مقابل تزریق دارو، راش پوستی، و دیگر واکنش‌های پوستی به‌ندرت رخ می‌دهند.

آنالوگ‌های پلاتینوم[1]

در حال حاضر سه آنالوگ پلاتینوم به صورت بالینی مورد استفاده هستند: سیس‌پلاتین، کاربوپلاتین و اگزالی‌پلاتین. سیس‌پلاتین (سیس ـ دی آمین دی‌کلروپلاتینوم II)، مشتق غیرآلی فلزی است و طی یک سری مشاهدات غیرمنتظره کشف شد که ترکیبات پلاتینوم خنثی، سبب مهار تقسیم و القاء رشد رشته‌ای (فیلامنتی) اشریشیا کولی می‌شوند. پس از آن چندین آنالوگ پلاتینوم سنتز شدند. اگرچه مکانیسم دقیق عمل آنالوگ‌های پلاتینیوم هنوز نامشخص است، ولی به نظر می‌رسد که اثرات سیتوتوکسیک آن مشابه داروهای آلکیله‌کننده باشد. این دارو سبب مرگ سلول‌های توموری در تمام مراحل چرخهٔ سلول می‌شود، با ایجاد اتصالات عرضی درون یک رشته و بین دو رشته در DNA، سبب مهار سنتز و عملکرد DNA می‌شود. محل اتصال اصلی آن موقعیت N7 گوانین است، امّا برهمکنش‌های کوالانی با موقعیت N3 بازهای آدنین و موقعیت O6 سیتوزین نیز رخ می‌دهد. علاوه بر اثر بر DNA، آنالوگ‌های پلاتینوم هم به پروتئین‌های هسته و هم به سیتوپلاسم متصل می‌شوند که ممکن است با اثرات ضد تومور و سیتوتوکسیک آنها مشارکت داشته باشد. کمپلکس‌های پلاتینوم با برخی داروهای ضدسرطان (شامل داروهای آلکیله کننده، فلوروپریمیدون‌ها و تاکسان‌ها) نیز خاصیت سینرژیسم (هم‌افزایی) دارند. اصلی‌ترین سمیت آنالوگ‌های پلاتین در جدول ۲-۵۴ لیست شده است.



Cis platin

این دارو یک اثر ضدتوموری قوی وسیع بر تومورهای جامد از جمله سرطان سلول کوچک و غیر سلول کوچک ریه، سرطان مری و معده، کولانژیوکارسینوما، سر و گردن، سرطان‌های دستگاه ادراری ـ تناسلی به ویژه سرطان بیضه و تخمدان و سرطان مثانه دارد. رژیم درمانی ترکیبی برمبنای این دارو سبب بهبود سرطان غیرسمینوماتوی بیضه می‌شود. سیس‌پلاتین و دیگر آنالوگ‌های پلاتینوم به مقدار زیاد در کلیه تصفیه شده و در ادرار دفع می‌گردند. در نتیجه، تعدیل دوز در اختلال عملکرد کلیوی، مورد نیاز است.

کاربوپلاتین یک آنالوگ پلاتینوم نسل دوم بوده که مکانیسم عمل سیتوتوکسیک آن، مکانیسم‌های مقاومت و فارماکولوژی بالینی آن درست مشابه آن چیزی است که برای سیس‌پلاتین شرح داده شد. مانند سیس‌پلاتین، کاربوپلاتین هم فعالیت

1- Platinum analags

وسیع‌الطیفی در برابر گسترهٔ وسیعی از تومورهای جامد دارد. گرچه، برخلاف سیس‌پلاتین، سمیت کلیوی و گوارشی آن به‌طور قابل ملاحظه‌ای کم است. سمیت اصلی محدودکننده دوز آن، سرکوب مغز استخوان است. در نتیجه به صورتی گسترده در رژیم‌های پیوند برای درمان بدخیمی‌های خونی مقاوم به‌کار می‌رود. به‌علاوه، از آنجایی که در درمان با کاربوپلاتین، مایع درمانی داخل وریدی شدیدی مورد نیاز نیست، کاربوپلاتین برای مصرف در بیماران عامل راحت‌تری بوده و به همین دلیل به صورتی گسترده جایگزین سیس‌پلاتین در رژیم‌های شیمی‌درمانی ترکیبی مختلف شده است.

اگزالی‌پلاتین آنالوگ پلاتینوم دی‌آمینوسایکلوهگزان نسل سوم است. مکانیسم عمل و فارماکولوژی بالینی آن درست شبیه سیس‌پلاتین و کاربوپلاتین است. گرچه، تومورهایی که براساس نواقص ترمیم نامتناسب، به سیس‌پلاتین و کاربوپلاتین مقاوم هستند، مقاومت متقاطع به اُگزالی‌پلاتین ندارند، و این یافته ممکن است فعال‌بودن این ترکیب پلاتینوم را در سرطان کولورکتال تشریح نماید. اُگزالی‌پلاتین در اصل برای استفاده به عنوان درمان خط دوم در ترکیب با فلوروپیریمیدین، ۵- فلورویوراسیل (5-FU) و لوکوورین، که رژیم فولفوکس FOLFOX نامیده می‌شود، برای سرطان کولورکتال متاستاتیک، مورد تأیید قرار گرفت. رژیم FOLFOX ذکر شده، برای درمان خط اول سرطان کولورکتال متاستاتیک، تأیید شده است. شیمی‌درمانی بر پایه اُگزالی‌پلاتین، همچنین در درمان کمکی سرطان کولون مرحله II و III با احتمال خطر زیاد، مورد تأیید بوده و در مقابل دیگر سرطان‌های گوارشی مثل سرطان پانکراس، سرطان معدی مروی و سرطان سلول کبدی هم فعال دیده شده است. در پروفایل عوارض جانبی سمیت عصبی محدودکنندهٔ دوز اصلی بوده و با نوروپاتی حسی محیطی تظاهر می‌یابد. دو نوع عارضه عصبی وجود دارد؛ یکی نوع حاد که اغلب در مواجهه با سرما ایجاد شده و در اثر آن بدتر می‌شود و دیگری نوع مزمن که وابسته به دوز است. گرچه این نوع مزمن در اصل حالت جمع شونده دارد و برعکس عوارض عصبی ناشی از سیس‌پلاتین قابل برگشت است.

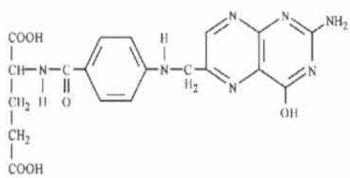
آنتی‌متابولیت‌ها

ساخت داروهای مؤثر بر متابولیسم حد واسط سلول‌های در حال تکثیر، از لحاظ نظری و بالینی دارای اهمیت ویژه‌ای است. در حالی که همهٔ ویژگی‌های بیوشیمیایی منحصر به فرد سلول‌های سرطانی هنوز کشف نشده است، امّا تفاوت‌های کمّی‌ای در متابولیسم بین سلول‌های سرطانی و سلول‌های معمولی وجود دارد که آنها را به آنتی‌متابولیت‌ها حساس کرده است. بسیاری از این داروها برمبنای فرآیندهای حیاتی دخیل در بیوسنتز DNA طراحی و ساخته شده‌اند. آنتی‌متابولیت‌های مجزا به همراه طیف بالینی و عوارض مربوط به آنها در جدول ۳-۵۴ و در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند.

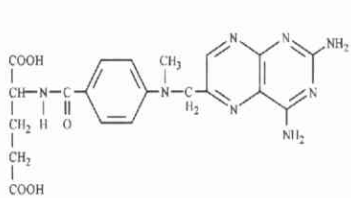
آنتی‌فولات‌ها[1]

متوترکسات[2]

متوترکسات (MTX)، آنالوگ اسید فولیک است که با تمایل بالایی به جایگاه فعال آنزیم دی ـ هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) متصل شده و با مهار سنتز تتراهیدروفولات (THF)، که به عنوان ناقل یک کربنه کلیدی برای فرآیندهای آنزیمی عمل می‌کند، در سنتز تیمیدیلات، نوکلئوتیدهای پورینی و اسید آمینه‌های سرین و میتونین دخالت می‌کند. مهار این فرآیندهای متابولیک منجر به ایجاد اختلال در تشکیل DNA، RNA و پروتئین‌های کلیدی سلول می‌شود (شکل ۳-۳۳ را ببینید). تشکیل داخل سلولی متابولیت‌های پلی‌گلوتامات با افزودن ۷-۵ باقی‌مانده گلوتامات. برای اعمال اثر درمانی MTX اهمیت حیاتی دارد و این فرآیند با آنزیم فولی پلی‌گلوتامات[3] سنتاز (FPGS) کاتالیز می‌شود. MTX پلی‌گلوتامات‌ها، به طور انتخابی داخل سلول حفظ می‌شوند و به دلیل افزایش اثرات مهارکنندگی روی آنزیم‌های شرکت‌کننده در بیوسنتز دوباره‌سازی نوکلئوتیدهای پورین و تیمیدیلات، شاخص‌های مهمی برای اثر سیتوتوکسیک MTX به حساب می‌آیند.



Folic acid



Methotrexate

1- Anti folates　2- Methotrexate
3- Polypolyglutamate synthase

جدول ۳-۵۴ آنتی‌متابولیت‌ها: طیف بالینی فعالیت‌ها و سمیت‌ها

دارو	مکانیسم عمل	کاربردهای بالینی	سمیت
کاپسیتابین	TS را مهار می‌کند؛ الحاق FUTP به RNA که موجب تغییر فرآیند RNA می‌گردد؛ الحاق FdUTP به DNA که منجر به مهار سنتز و عملکرد DNA می‌گردد.	سرطان پستان، سرطان کولورکتال، سرطان معدی مروی، سرطان سلول کبدی، سرطان پانکراس	اسهال، سندرم دست ـ پا، سرکوب مغز استخوان، تهوع و استفراغ
۵-فلورویوراسیل	TS را مهار می‌کند؛ الحاق FUTP به RNA که موجب تغییر فرآیند RNA می‌گردد؛ الحاق FdUTP به DNA که منجر به مهار سنتز و عملکرد DNA می‌شود	سرطان کولورکتال، سرطان آنال، سرطان پستان، سرطان معدی مروی، سرطان سر و گردن، سرطان سلول کبدی	تهوع، موکوزیت، اسهال، سرکوب مغز استخوان، سمیت عصبی
متوتروکسات	DHFR را مهار می‌کند؛ TS را مهار می‌کند؛ سنتز مجدد پورین نوکلئوتید را مهار می‌کند	سرطان پستان، سرطان سر و گردن، سارکوم اوستئوژنیک، لنفوم اولیه دستگاه عصبی مرکزی، لنفوم غیرهوچکین، سرطان مثانه، کوریوکارسینوم	موکوزیت، اسهال، سرکوب مغز استخوان همراه با نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی
پمترکسید	TS، DHFR و سنتز پورین نوکلئوتید را مهار می‌کند	مزیوتلیوم، سرطان ریه غیرسلول کوچک	سرکوب مغز استخوان، راش پوستی، موکوزیت، اسهال، خستگی
سیتارابین	طولانی‌شدن زنجیره DNA، سنتز و ترمیم DNA را مهار می‌کند؛ با کاهش تشکیل dNTPs، ریبونوکلئوتید ردوکتاز را مهار می‌کند؛ الحاق سیتارابین تری‌فسفات به DNA	AML، ALL، CML در بحران blast	تهوع، استفراغ، سرکوب مغز استخوان همراه با نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی، آتاکسی مخچه‌ای
جم‌سیتابین	مهار سنتز و ترمیم DNA، با کاهش تشکیل dNTPs، ریبونوکلئوتید ردوکتاز را مهار می‌کند؛ الحاق جم‌سیتابین تری‌فسفات به DNA که موجب مهار سنتز و عملکرد DNA می‌گردد	سرطان پانکراس، سرطان مثانه، سرطان پستان، سرطان ریه غیرسلول کوچک، سرطان تخمدان، لنفوم غیرهوچکین، سارکوم بافت نرم	تهوع، استفراغ، اسهال، سرکوب مغز استخوان
فلودارابین	مهار سنتز و ترمیم DNA؛ مهار ریبونوکلئوتید ردوکتاز؛ الحاق فلودارابین تری‌فسفات به DNA؛ القاء آپوپتوز	لنفوم غیرهوچکین، CLL	سرکوب مغز استخوان، سرکوب ایمنی، تب، میالژی، آرترالژی
کلادریبین	مهار سنتز و ترمیم DNA، مهار ریبونوکلئوتید ردوکتاز؛ الحاق کلادریبین تری‌فسفات؛ DNA؛ القاء آپوپتوز	لوسمی سلول موئی، CLL، لنفوم غیرهوچکین	سرکوب مغز استخوان، تهوع و استفراغ و سرکوب ایمنی
۶-مرکاپتوپورین (6-MP)	مهار سنتز مجدد پورین نوکلئوتید در مسیر دی‌نوو؛ الحاق تری‌فسفات به RNA؛ الحاق تری‌فسفات به DNA	AML	سرکوب مغز استخوان، سرکوب ایمنی، سمیت کبدی
۶-تیوگوانین	مانند بالا	ALL، AML	مانند بالا

ALL= لوسمی لنفوبلاستیک حاد، AML= لوسمی میلوژن حاد، CLL= لوسمی لنفوسیتیک مزمن، CML= لوسمی میلوژن مزمن، DHFR= دی‌هیدروفولات ردوکتاز، dNTP=دئوکسی‌ریبونوکلئوتید تری‌فسفات، FdUTP= ۵-فلورودئوکسی یوریدین ´۵- تری‌فسفات، FUTP= ۵-فلورویوریدین ´۵- تری‌فسفات، TS= تیمیدین سنتاز.

مقاومت با MTX به موارد زیر مربوط دانسته شده است: (۱) کاهش انتقال دارو از راه کاهش حامل فولات یا پروتئین گیرندهٔ فولات، (۲) کاهش تشکیل MTX پلی‌گلوتامات‌های سیتوتوکسیک، (۳) مقادیر بالای آنزیم هدف DHFR به دلیل تکثیر ژن مربوطه و سایر مکانیسم‌های ژنی، (۴) تغییر پروتئین DHFR و کاهش میل گرایشی آن به متوترکسات. مطالعات اخیر همچنین پیشنهاد کرده‌اند که کاهش تجمع دارو از راه فعال‌شدن انتقال‌دهندهٔ گلیکوپروتئینی مقاومت چند دارویی P170 نیز می‌تواند سبب مقاومت به این دارو شود.

MTX به صورت وریدی، اینتراتکال و خوراکی تجویز می‌شود. هر چند، فراهمی‌زیستی خوراکی در دوزهای بیشتر از ۲۵mg/m^2 قابل اشباع و غیرقابل پیش‌بینی است. دفع کلیوی راه اصلی حذف دارو است که با واسطهٔ فیلتراسیون گلومرولی و ترشح لوله‌ای انجام می‌گردد. در نتیجه، در صورت اختلال عملکرد کلیوی، تعدیل دوز دارو ضروری است. وقتی MTX در حضور داروهایی مثل آسپرین، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، پنی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها مصرف می‌شود، باید توجه کافی مبذول گردد، زیرا این داروها دفع کلیوی MTX را مهار می‌کنند. اثرات زیستی متوترکسات را می‌توان با تجویز لئوکووارین فولات[1] احیاء (۵- فرمیل تتراهیدروفولات) به وسیله L- لوکوورین، که انانتیومر فعال است، تخفیف داد. این دارو به‌طور کلی در زمان درمان با دوز بالای متوترکسات برای نجات سلول‌های طبیعی از عوارض متوترکسات در موارد تصادفی استفاده از دوزهای بیش از حد نیز به‌کار می‌رود. عوارض اصلی در جدول ۳-۵۴ خلاصه شده‌اند.

پمترکسد[2]

آنالوگ آنتی‌فولات پیرولوپیریمیدین[3] و اثرگذار بر فاز S (سنتز) چرخهٔ سلولی است. همانند MTX، از راه عامل فولات احیاء شده به داخل سلول منتقل می‌شود و برای فعال‌شدن نیاز به FPGS دارد تا به اشکال بالاتر پلی‌گلوتامات تبدیل شود. اهداف اصلی این دارو DHFR و آنزیم‌های درگیر در دوباره‌سازی نوکلئوتیدهای پورین است و بنابراین مکانیسم اصلی آن مهار تیمیدیلات سنتاز (TS) است. در حال حاضر از این آنتی‌فولات در ترکیب با سیس‌پلاتین در درمان مزوتلیوما، به تنهایی در درمان خط دوم سرطان غیرسلول کوچک ریه (NSCLC)، و در ترکیب با سیس‌پلاتین برای درمان خط اول سرطان غیرسلول کوچک ریه (NSCLC) استفاده می‌شود. اخیراً به عنوان درمان نگهدارنده NSCLC که بیماری آنها پس از ۴ دوره کموتراپی با پلاتینیوم بهبود یافته استفاده می‌شود. مشابه با MTX، پمترکسد هم بیشتر در ادرار دفع می‌شود، بنابراین تعدیل دوز در صورت اختلال عملکرد کلیوی، مورد نیاز است. عوارض جانبی اصلی آن شامل سرکوب مغز استخوان، بثورات جلدی، موکوزیت، اسهال و خستگی است. به‌نظر می‌رسد که مکمل‌های اسید فولیک و ویتامین B_{12} سمیت همراه با پمترکسد را کاهش می‌دهند، در حالی‌که تداخلی با کارایی بالینی ندارند. در ارتباط با سندرم دست ـ پا (تورم واریتم دردناک راجعه و دست‌ها و پاها)، نشان داده شده که درمان با دگزامتازون در کاهش بروز و شدت سمیت مؤثر بوده است.

پرالاترکسات[4]

پرالاترکسات یک آنالوگ آنتی‌فولات ۱۰- د آزاآمینوپترین بوده و همچون MTX از طریق حاملین فولات احیا شده (RFC)[5] به داخل سلول منتقل شده و نیازمند فعالسازی با FPGS برای رسیدن به شکل پلی‌گلوماتاتی می‌باشد. به‌هرحال این مولکول به‌عنوان سوبسترای قدرتمندی برای پروتئین حاصل RFC-1 طراحی شده و سوبستراهای مورد نیاز برای FPGS را تقویت می‌کند. این دارو DHFR را مهار می‌کند و آنزیم‌های درگیر در بیوسنتر نوکلئوتیدی پورین‌ها را از طریق مسیر denovo و همچنین تیمیدیلات سنتاز را مهار می‌کند. اگرچه پرالاترکسات اصولاً برای سرطان‌های بزرگ ریه طراحی شده است. اما در حال حاضر به‌منظور مصرف در سرطان‌های راجعه و غیرقابل درمان لنفوم T-cell مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچون سایر آنالوگ‌های آنتی‌فولات پرالاترکسات اصولاً در ادرار دفع شده و هرگونه تغییر دوز نیازمند بررسی وجود یا عدم وجود اختلالات کلیوی است. رایج‌ترین عوارض آن شامل سرکوب مغز استخوان، راش پوستی، موکوزیت، اسهال و خستگی است. به نظر می‌رسد مکمل‌های ویتامینی فولیک اسید و ویتامین B_{12} که سمیت ناشی از پرالاترکسات را کاهش می‌دهند ضمناً کارایی بالایی آن را نیز تغییر نمی‌دهد.

فلوروپیریمیدین‌ها

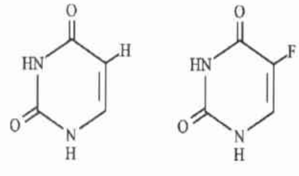
۵- فلوراوراسیل[6]

۵- فلوراوراسیل (5-FU)، در فرم والد خود غیرفعال است و از راه یک سری واکنش‌های پیچیده آنزیمی فعال و به متابولیت‌های

1- Leucovorin
2- Pemetrexed
3- Pyrrolopyrimidine
4-
5-Reduced folate carrier
6- Fluorouracil

ریبوزیل و دِاکسی‌ریبوزیل نوکلئوتید تبدیل می‌شود. یکی از این متابولیت‌ها، ۵- فلورو -۲´- دِاکسی‌یوریدین -۵´- مونوفسفات (FdUMP) است که با آنزیم تیمیدیلات سنتاز و فولات احیا شده (۵ و ۱۰-N- متیلن تتراهیدروفولات) و کمپلکس کووالان سه‌تایی می‌سازد و از عمل این آنزیم که برای سنتز دوباره تیمیدیلات ضروری است، جلوگیری می‌کند. این امر سبب مرگ سلول به علت فقدان تیمین می‌شود. 5-FU به ۵- فلوروواوریدین -۵´- تری‌فسفات (FUTP) تبدیل می‌شود، که خود با شرکت در ساختمان RNA در پردازش RNA و ترجمهٔ mRNA تداخل ایجاد می‌کند. به علاوه، 5-FU به ۵- فلورداکسی اوریدین -۵´- تری‌فسفات (FdUTP) تبدیل شده که می‌تواند با قرارگیری در ساختمان DNA سلولی سبب مهار سنتز و عملکرد DNA شود. به نظر می‌رسد که اثرات سیتوتوکسیک 5-FU به علت اثرگذاری دو جانبه روی وقایع مربوط به سنتز DNA و RNA باشد.

5-FU معمولاً به‌صورت وریدی تجویز می‌شود و نیمه‌عمری بسیار کوتاه‌مدت و حدود ۱۵–۱۰ دقیقه دارد. فعالیت بالینی این دارو به شدت وابسته به جدول زمانی بوده و به دلیل نیمه عمر بسیار کوتاه آن، جدول زمانی استاندارد مصرف دارو باید پیگیری شود. بیشتر از ۸۵–۸۰٪ یک‌دوز 5-FU با آنزیم دی‌هیدرو پیریمیدین دهیدروژناز کاتابولیزه می‌شود. قابل‌ذکر اینکه، سندرم فارماکوژنتیکی وجود دارد که با کمبود نسبی یا کامل آنزیم DPD همراه است و در این وضعیت که در ۵٪ کل بیماران سرطانی دیده می‌شود، سمیت شدید به‌شکل سرکوب مغز استخوان، اسهال، تهوع، استفراغ، و سمیت عصبی مشاهده می‌گردد.



Uracil 5-FU

5-FU به عنوان رایج‌ترین داروی مورد استفاده در درمان سرطان کولورکتال مطرح است که هم در درمان کمکی و هم در مراحل پیشرفته بیماری استفاده می‌شود. این دارو، علیه طیف گسترده‌ای از تومورهای جامد شامل سرطان‌های پستان، معده، پانکراس، مری، کبد، سروگردن و مقعد نیز فعال است. سمیت‌های اصلی شامل سرکوب مغز استخوان، سمیت گوارشی به صورت موکوزیت و اسهال، سمیت پوستی که با سندرم دست - پا تظاهر می‌یابد، و سمیت عصبی است.

کپسیتابین[1]

پیش داروی فلوروپیریمیدین کاربامات با فراهمی‌زیستی خوراکی ۸۰–۷۰٪ است. در کبد دچار متابولیسم گسترده‌ای می‌شود. با آنزیم کربوکسیل استراز به ترکیب حد واسط ۵- داکسی -۵- فلوروواوریدین تبدیل می‌شود. این ترکیب باسیتیدین دآمیناز به ۵´- داکسی -۵- فلوروواوریدین تبدیل می‌شود. این دو مرحلهٔ آغازی بیشتر در کبد رخ می‌دهند. سپس متابولیت ۵- داکسی -۵- فلوروواوریدین، به‌طور مستقیم در داخل تومور با تیمیدین فسفریلاز به 5-FU هیدرولیز می‌شود. مشخص شده است که میزان بیان تیمیدین فسفریلاز به‌طور قابل توجهی در طیف وسیعی از تومورهای جامد بالاتر از بافت‌های طبیعی مربوطه است (به‌ویژه در سرطان پستان و سرطان کلورکتال).

کاپسیتابین خوراکی، در درمان سرطان متاستاتیک پستان، هم به صورت تنها و هم در ترکیب با سایر داروهای ضدسرطان از قبیل دوستاکسل[2]، پاکیتاکسل[3]، لپاتینیب[4]، ایکساپیلون[5]، و تراستوزوماب[6] کاربرد دارد. همچنین در درمان کمکی مرحلهٔ III و مرحلهٔ پرخطر II سرطان کولون و نیز به صورت تک دارو برای درمان سرطان متاستاتیک کولورکتال توصیه می‌شود. در حال حاضر تلاش‌های قابل توجهی برای تلفیق این دارو با سایر داروهای سیتوتوکسیک فعال از جمله ایرینوتکان[7] یا اگزالیپلاتین[8] در حال انجام است. در اروپا، رژیم کاپسیتابین/اگزالیپلاتین (XELOX) برای درمان خط اول سرطان متاستاتیک کولورکتال مورد تأیید قرار گرفته است و در حال حاضر به‌طور گسترده‌ای در ایالات متحده آمریکا مورد مصرف قرار می‌گیرد. عوارض اصلی دارو اسهال و سندروم دست - پا[9] می‌باشند. سرکوب مغز استخوان، تهوع و استفراغ و موکوزیت نیز ممکن است مشاهده شود، امّا به‌طور قابل توجهی کمتر از حالت مصرف وریدی 5-FU اتفاق می‌افتد.

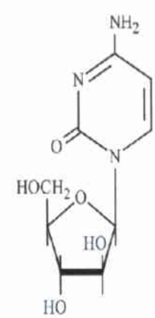
آنالوگ‌های داکسی‌سیتین

سیتارابین[10]

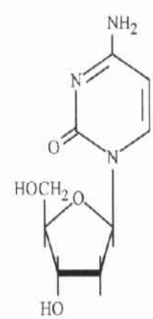
سیتارابین (آرا -C) آنتی‌متابولیت ویژهٔ فاز S است که با دِاکسی سیتیدین کیناز به ۵´- مونونوکلئوتید (آرا -CMP) تبدیل می‌شود. آرا -CMP بیشتر متابولیزه شده و متابولیت‌های سه فسفاته و دو

1- Capecitabine
2- Taxane docetaxel
3- Paclitaxel
4- Lapatinib
5- Ixabepilone
6- Trastuzumab
7- Irinotecane
8- Oxaliplatin
9- Hand-Foot syndrome
10- Cytarabine

فسفاته را ایجاد می‌کند و به نظر می‌رسد آرا -CTP سه فسفاته متابولیت سیتوتوکسیک اصلی باشد. آرا -CTP به طور رقابتی باعث مهار DNA پلی‌مراز α و β و در نتیجه مهار سنتز و تعمیر DNA می‌شود. این متابولیت در داخل زنجیر DNA و RNA نیز شرکت می‌کند. داخل‌شدن به ساختمان DNA سبب اختلال در طویل‌شدن زنجیر و عدم برقراری پیوند زنجیرهٔ جدید DNA با زنجیر اصلی می‌شود. زمان نگهداری آرا -CTP داخل سلول با میزان کشندگی آن برای سلول‌های بدخیم مرتبط است.



Cytosine arabinoside (cytarabine)



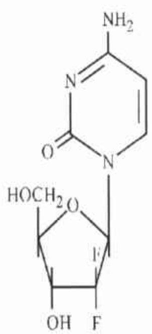
Cytosine deoxyriboside

پس از تجویز وریدی، دارو به سرعت پاکسازی می‌شود (بیشتر دارو به صورت دِآمینه درآمده و غیرفعال می‌شود). تعادل استوکیومتری بین سطح فعالیت و کاتابولیسم سیتارابین در تعیین میزان سمیت سلولی نهایی مهم است.

در مورد اثر بالینی این دارو مشخص شده که مصرف دارو به زمان‌بندی بسیار حساس بوده و به دلیل تخریب سریع دارو باید با انفوزیون وریدی پیوسته در دوره ۷–۵ روزه استفاده شود. فعالیت آن تنها علیه بدخیمی‌های هماتولوژیک شامل لوسمی میلوژنیک حاد و لنفومای غیرهوچکینی است. این دارو هیچ فعالیتی علیه تومورهای جامد ندارد. عوارض جانبی اصلی همراه با درمان سیتارابین شامل سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، تهوع، استفراغ و سمیت عصبی در درمان با دوز بالا است.

جمسیتابین[1]

جانشین فلوره آنالوگ دِاکسی‌سیتیدین است که ابتدا با آنزیم دِاکسی‌سیتیدین کیناز به فرم مونوفسفات و سپس با نوکلئوزیدکیناز دیگری به فرم‌های دی وتری‌فسفات تبدیل می‌شود. ویژگی ضدتوموری آن را با مکانیسم‌های مختلفی مرتبط دانسته‌اند، مهار ریبونوکلئوتید ردوکتاز با جمسیتابین - دی‌فسفات که سبب کاهش سطح دِاکسی‌ریبونوکلئوزید تری‌فسفات مورد نیاز در سنتز DNA می‌شود؛ مهار DNA پلی‌مراز آلفا و DNA پلی‌مراز بتا به وسیلهٔ جمسیتابین تری‌فسفات که بدینوسیله موجب بلوک سنتز و ترمیم DNA می‌گردد و داخل‌شدن جمسیتابین در ساختمان DNA و مهار سنتز و عملکرد DNA. پس از اتصال جمسیتابین تروفسفات در DNA تنها یک نوکلئوتید دیگر می‌تواند به زنجیر DNA در حال رشد اضافه شود و لذا پایان طویل‌سازی اتفاق می‌افتد.



Gemcitabine

این آنالوگ نوکلئوزیدی برای سرطان پانکراس پیشرفته به‌کار می‌رود، امّا در حال حاضر به‌طور گسترده برای درمان طیف وسیعی از بدخیمی‌ها شامل سرطان غیر سلول کوچک ریه، سرطان مثانه، سرطان تخمدان، سارکومای بافت نرم و لنفوم غیرهوچکینی نیز استفاده می‌شود. عارضه سرکوب مغز استخوان به صورت نوتروپنی اصلی‌ترین عامل محدودکنندهٔ دوز این دارو است. تهوع و استفراغ در ۷۰٪ بیماران اتفاق افتاده و سندرم شبه‌آنفلوانزا هم مشاهده می‌گردد. در موارد نادر، سندرم‌های میکروآنژیوپاتی کلیوی، شامل سندرم همولیتیک اورمیک و پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک هم گزارش شده‌اند.

آنتاگونیست‌های پورین

۶- تیوپورین‌ها

۶- مرکاپتوپورین[2] (6-MP)، نخستین آنالوگ تیوپورینی بود که معلوم شد در درمان سرطان مفید است. آنالوگ بسیار مشابه آن نیز آزاتیوپورین است (فصل ۵۵ را ببینید) که به عنوان سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی از آن استفاده می‌شود. همانند سایر تیوپورین‌ها، 6-MP در شکل اولیه خود غیرفعال بوده و باید با

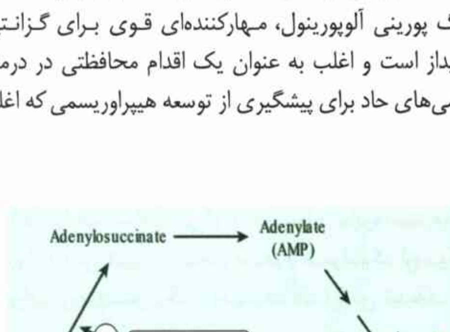
1- Gemcitabine

2- Mercaptopurine

هیپوگزانتین ـ گوانین فسفو ـ ریبوزیل ترانسفراز (HGPRT) به ۶- تیواینوزینیک اسید نوکلئوتید مونوفسفات تبدیل شود. ترکیب اخیر سبب مهار چندین آنزیم شرکت‌کننده در دوباره‌سازی نوکلئوتید پورینی می‌شود (شکل ۶-۵۴ را ببینید). شکل مونوفسفات سرانجام به شکل تری‌فسفات متابولیزه می‌گردد که سپس می‌تواند به هر دو RNA و DNA بپیوندد. مقادیر قابل توجهی از متابولیت‌های تیوگوانیلیک اسید و ۶- متیل مرکاپتوپورین ریبوتید (MMPR) از 6-MP تشکیل می‌شود که آنها نیز ممکن است اثرات سیتوتوکسیک داشته باشند.

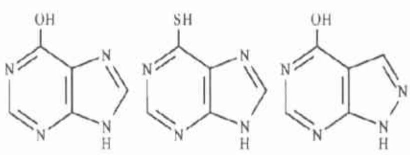
۶- تیوگوانین[1] (6-TG) ، در مسیر دوباره‌سازی پورین، سبب مهار چندین آنزیم می‌شود (شکل ۶-۵۴ را ببینید). آسیب های متابولیک مختلفی از جمله مهار تبدیل نوکلئوتیدهای پورینی به یکدیگر، کاهش مقادیر داخل سلولی نوکلئوتیدهای گوانینی که سبب مهار سنتز گلیکوپروتئین می‌شود، اختلال در تشکیل DNA و RNA و قرارگیری نوکلئوتیدهای تیوپورینی در DNA و RNA روی می‌دهد. 6-TG دارویی دارای اثر سینرژیک در صورت استفادهٔ همزمان با سیتارابین در درمان لوسمی حاد بزرگسالان است.

6-MP، طی واکنش اکسیداسیون با آنزیم گزانتین اکسیداز، به متابولیت فعال خود (۶- تیوریک اسید) تبدیل می‌شود، در حالی که 6-TG، باید دِآمینه شود. اهمیت این مطلب از آن‌رو است که آنالوگ پورینی آلوپورینول، مهارکننده‌ای قوی برای گزانتین اکسیداز است و اغلب به عنوان یک اقدام محافظتی در درمان لوسمی‌های حاد برای پیشگیری از توسعه هیپراوریسمی که اغلب

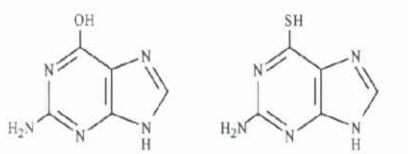


شکل ۶-۵۴. مکانیسم اثر ۶ ـ مرکاپتوپورین و ۶- تیوگوانین.

با لیز سلول تومور اتفاق می‌افتد، مورد استفاده قرار می‌گیرد. چون آلوپورینول گزانتین اکسیداز را مهار می‌کند، درمان همزمان با آلوپورینول و 6-MP موجب افزایش سطوح 6-MP شده و در نتیجه موجب سمیت بیش از حد می‌گردد. در چنین وضعیتی دوز مرکاپتوپورین باید ۵۰-۷۵ درصد کاهش یابد. برعکس، چنین تداخلی با 6-TG رخ نمی‌دهد، که می‌تواند در دوزهای کامل با آلوپورینول مورد استفاده قرار گیرد.



Hypoxanthine 6-Mercaptopurine Allopurinol



Guanine 6-Thioguanine

تیوپورین‌ها هم به وسیله آنزیم تیوپورین متیل‌ترانسفراز (TMPT)، که در آن گروه متیل به حلقهٔ تیوپورین متصل شده، متابولیزه می‌گردند. بیمارانی که سندرم فارماکوژنتیکی دارند که در آن کمبود نسبی یا کامل این آنزیم وجود دارد. در معرض خطر افزایش یافته‌ای از گسترش سمیت‌های شدید به شکل سرکوب مغز استخوان و سمیت گوارشی با موکوزیت و اسهال است.

فلودارابین[2]

فلودارابین فسفات به سرعت به ۲- فلورو ـ آرابینو فورانوزیل آدنوزین، دفسفریله شده و سپس داخل سلول با دِاکسی‌سیتیدین کیناز به فرم تری‌فسفات، فسفریله می‌شود. متابولیت سه فسفاته با مهار DNA پلی‌مراز α و DNA پلی‌مراز β سبب اختلال در سنتز و تعمیر DNA می‌شود. شکل سه فسفاته همچنین می‌تواند با اتصال مستقیم به DNA سبب مهار سنتز و عملکرد DNA شود. متابولیت دی سولفاته فلودارابین با مهار ریبونوکلئوتید ردوکتاز سبب مهار دِاکسی‌ریبونوکلئوتید تری‌فسفاتاز می‌شود. سرانجام این که فلودارابین با مکانیسم‌های نامشخص سبب القاء آپپتوز در سلول‌های مستعد می‌شود. این آنالوگ

1- Thioguanine
2- Fludarabine

نوکلئوزیدی پورین در اصل در درمان لنفوم غیرهوچکینی درجه پایین (Low-grade) و لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) به‌کار گرفته می‌شود. این دارو به صورت تزریقی تجویز و تا میزان ۳۰-۲۵٪ داروی والد با ادرار دفع می‌شود. عارضه اصلی محدودکنندهٔ دوز آن سرکوب مغز استخوان است. این دارو مهارکنندهٔ قوی سیستم ایمنی با اثرات مهاری روی سلول‌های CD8T و CD4 است. بیماران در این شرایط در معرض خطر عفونت‌های فرصت‌طلب با قارچ‌ها، هرپس و پنومونی پنوموسیستیس ژیرووسی (PCP) قرار دارند. بیماران باید پروفیلاکسی PCP با تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول (با قدرت دو برابر)، حداقل سه بار در هفته دریافت کنند، و این باید تا یک سال بعد از قطع درمان فلودارابین ادامه یابد.

کلادریبین[1]

کلادریبین (۲- کلرودِاکسی آدنوزین)، آنالوگ نوکلئوزیدی پورین با ویژگی زیاد برای سلول‌های لنفوئید است. شکل تزریق شده آن غیرفعال است و پس از تزریق ابتدا با دِاکسی‌سیتیدین کیناز به شکل مونوفسفات، فسفریله شده و پس از آن نیز دوباره متابولیزه شده و سه فسفاته می‌شود. این شکل تری‌فسفات می‌تواند وارد ساختمان DNA شود. متابولیت تری‌فسفاته همچنین به ترتیب با مهار DNA پلی‌مراز α و β سبب اختلال در سنتز و تعمیر DNA می‌شود. این دارو در درمان لوسمی سلول مویی با بدخیمی‌های لنفوتیدی با درجه پایین نظیر CLL و لنفوم غیرهوچکینی مرحلهٔ پایین توصیه شده است. معمولاً به صورت انفوزیون هفت روزهٔ متوالی و به تنهایی تجویز می‌شود. در این شرایط عوارض ایجاد شده توسط آن کاملاً قابل کنترل بوده و شامل سرکوب گذرای مغز استخوان است. همانند سایر آنالوگ‌های نوکلئوزیدی پورین اثرات سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی دارد و کاهش در سلول‌های T CD4 و CD8 در بیماران به مدت بیش از یک سال دیده می‌شود.

فرآورده‌های دارویی طبیعی در شیمی‌درمانی سرطان

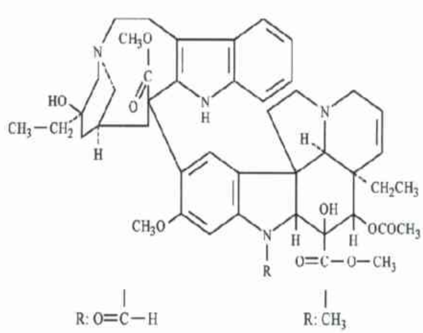
آلکالوئیدهای وینکا

وین‌بلاستین[2]

آلکالوئید مشتق شده از درخت گونه Periwinkle از گیاه *Vinca rosa* است. مکانیسم عمل آن شامل مهار پلی‌مریزاسیون توبولین و اختلال در گردآمدن میکروتوبول‌ها است که بخش مهمی از اسکلت سلولی و دوک میتوزی است. این اثر مهاری سبب توقف در متافاز و ایجاد وقفه در تقسیم سلول و سرانجام مرگ آن می‌شود. وین‌بلاستین و دیگر آلکالوئیدهای وینکا با سیستم P450 کبدی متابولیزه می‌شوند، و بخش زیادی از دارو از راه سیستم صفراوی در مدفوع دفع می‌گردد. به این دلیل، تعدیل دوز در شرایط اختلال عملکرد کبد ضروری است. عوارض جانبی اصلی در جدول ۴-۵۴ فهرست شده‌اند و شامل تهوع، اسهال، سرکوب مغز استخوان و ریزش مو (آلوپسی) است. این دارو همچنین مادهٔ تاول‌زای قوی است و باید با احتیاط مصرف شود. در درمان لنفوم هوچکینی و غیرهوچکینی، سرطان پستان و سرطان سلول‌های زایا کاربرد دارد.

وین‌کریستین[3]

وین‌کریستین آلکالوئیدی مشتق از **Vinca rosea** بوده و از لحاظ ساختمانی بسیار شبیه وین‌بلاستین است. مکانیسم عمل، مکانیسم مقاومت و فارماکولوژی بالینی آن مشابه وین‌بلاستین است. برخلاف شباهت‌هایش به وین‌بلاستین، تفاوت محسوس و قابل توجهی از لحاظ طیف اثر بالینی و پروفایل ایمنی با آن دارد.



Vincristine　　Vinblastine

وین‌کریستین، به طور مؤثر با پردنیزون برای القای سرکوب لوسمی لنفوبلاستی حاد در بچه‌ها به کار برده شده است. همچنین در درمان بدخیمی‌های مختلف هماتولوژیک، از قبیل لنفوم هوچکینی و غیر هوچکینی و مولتیپل میلوم (میلومای متعدد) و در تعدادی از تومورهای شامل رابدومیوسارکوما، نوروبلاستوما و سارکوم یووینگ[4] و تومور ویلمز نیز فعال است.

1- Cladribine
2- Vinblastine
3- Vincristine
4- Ewing's sarcoma

جدول ۴-۵۴ داروهای طبیعی مورد استفاده در شیمی درمانی: اثر بالینی و سمیت

دارو	مکانیسم عمل	کاربردهای بالینی[1]	سمیت زودهنگام	سمیت تأخیری
بلئومایسین	رادیکال‌های آزاد اکسیژن به DNA متصل شده و باعث شکست‌های واحد و چندگانه در DNA می‌شوند.	لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، سرطان سلول‌های زایا، سرطان‌های سر و گردن	واکنش‌های آلرژیک، تب، کاهش فشارخون	عوارض جلدی - فیبروز ریوی، موکوزیت، آلوپسی
داناروبیسین	رادیکال‌های آزاد اکسیژن به DNA متصل شده و باعث شکست‌های یگانه و چندگانه می‌شوند؛ توپوایزومراز II را مهار می‌کند با DNA تداخل می‌کند.	AML-ALL	تهوع، تب، استفراغ، سرخ‌شدن رنگ ادراری (بدون هماتوری)	سمیت قلبی (رجوع به متن)، آلوپسی، سرکوب مغز استخوان
دوستاکسول	مهار میتوز	سرطان پستان، سرطان سلول‌های غیرکوچک ریه، سرطان پروستات، سرطان معده، سرطان سر و گردن، سرطان تخمدان، سرطان مثانه	افزایش حساسیت	عوارض عصبی، احتباس مایعات، سرکوب مغز استخوان همراه با نوتروپنی
دوکسوروبیسین	رادیکال‌های آزاد اکسیژن به DNA متصل شده و باعث شکست‌های یگانه و چندگانه در DNA می‌شود؛ توپوایزومراز II را مهار می‌کند با DNA تداخل می‌کنند.	سرطان پستان، لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، سارکوم بافت نرم، سرطان تخمدان، سرطان‌های سلول کوچک و غیرکوچک ریه، سرطان تیروئید، تومور ویلمز، نوروبلاستوما	تهوع، سرخ‌شدن ادرار (بدون هماتوری)	سمیت قلبی (مراجعه به متن)، آلوپسی، سرکوب مغز استخوان، استوماتایتیس
اتوپوساید	مهار توپوایزومراز II	سرطان سلول کوچک و غیرکوچک ریه؛ لنفوم غیرهوچکین، سرطان معده	تهوع و استفراغ، افت فشارخون	سرکوب مغز استخوان، آلوپسی
ایداروبیسین	رادیکال‌های آزاد اکسیژن به DNA متصل شده و منجر به شکست‌های یگانه و چندگانه در DNA می‌شود؛ توپوایزومراز II را مهار می‌کند؛ با DNA تداخل می‌کند.	بحران‌های بلاستی در AM1، ALL و CML	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، عوارض قلبی
ایرینوتکان	توپوایزومراز I را مهار می‌کند.	سرطان‌های کولورکتال، سرطان معده و مری، سرطان سلول غیرکوچک و کوچک ریه	اسهال، تهوع، استفراغ	اسهال، سرکوب مغز استخوان، تهوع و استفراغ

جدول ۴-۵۴ داروهای طبیعی مورد استفاده در شیمی درمانی: اثر بالینی و سمیت (ادامه)

دارو	مکانیسم عمل	کاربردهای بالینی[1]	سمیت زودهنگام	سمیت تأخیری
میتومایسین	به عنوان یک عامل آلکیله کننده عمل کرده و اتصالاتی با DNA برقرار می‌کند. رادیکال‌های آزاد اکسیژن تولید می‌کند که DNA را هدف قرار می‌دهند.	سرطان‌های سطحی مثانه، سرطان معده، سرطان پستان، سرطان سلول غیرکوچک ریه، سرطان‌های سر و گردن (همراه با پرتودرمانی)	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، آنورکسی، خستگی، سندرم همولیتیک ـ اورمیک
پاکلی‌تاکسل	مهار میتوزیس	سرطان پستان، سرطان سلول کوچک و غیرکوچک ریه، سرطان تخمدان، سرطان پروستات، سرطان مثانه، سرطان‌های سر و گردن	تهوع، استفراغ، کاهش فشارخون، آریتمی، افزایش حساسیت	سرکوب مغز استخوان، نوروپاتی حسی محیطی
توپوتکان	مهار توپوایزومراز I	سرطان سلول کوچک ریه، سرطان تخمدان	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان
وین‌بلاستین	مهار میتوز	لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، سرطان سلول‌های زایا، سرطان پستان، سارکومای کاپوسی	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، آلوپسی، سندرم ترشح نابجای هورمون ضد ادراری (SIADH)، عوارض عروقی
وین‌کریستین	مهار میتوز	ALL، لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، رابدومیوسارکوم، نوروبلاستوما، تومور ویلمز	هیچ	عوارض عصبی همراه نوروپاتی محیطی، ایلئوس پارالیتیک، سرکوب مغز استخوان، آلوپسی، SIADH
وینورلبین	مهار میتوز	سرطان سلول غیرکوچک ریه، سرطان پستان، سرطان تخمدان	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، یبوست، SIADH

۱. مخفف‌ها در جدول ۳-۵۴ آورده شده است.

عارضه اصلی محدودکنندهٔ دوز آن، سمیت عصبی است که اغلب به صورت نوروپاتی اعصاب محیطی حسی خود را نشان می‌دهد، امّا اختلال در عملکرد سیستم عصبی خودمختار همراه با هیپوتانسیون اورتوستاتیک، احتباس ادراری، ایلئوس پارالیتیک یا یبوست، آتاکسی، تشنج و کما نیز مشاهده شده است. سرکوب مغز استخوان نیز اتفاق می‌افتد، اما همواره خفیف‌تر و خیلی نامحسوس‌تر از وین‌بلاستین است. عارضه جانبی مهم دیگر سندرم ترشح نامناسب هورمون آنتی‌دیورتیک (SIADH) است.

وینورلبین[۱]

وینورلبین مشتق نیمه سینتیک وین‌بلاستین است که مکانیسم عمل آن مشابه وین‌بلاستین و وین‌کریستین بوده و میتوز سلول در فاز M را از راه مهار پلی‌مریزاسیون توبولین مهار می‌کند. این دارو در درمان سرطان سلول غیر کوچک ریه و سرطان پستان و سرطان تخمدان استفاده می‌شود. سرکوب مغز استخوان به همراه نوتروپنی عارضه محدودکنندهٔ دوز آن محسوب می‌شود، امّا عوارض جانبی دیگر آن شامل تهوع و استفراغ، افزایش موقت آنزیم‌های مورد آزمایش در آزمون‌های عملکرد کبدی، عارضه عصبی و SIADH است.

تاکسان‌ها و داروهای مربوطه

پاکلی‌تاکسل[۲] استر آلکالوئید مشتق شده از صنوبر اقیانوسی[۳] و صنوبر اروپایی[۴] [مترجم: در متن کتاب به گیاه yew اشاره شده بود که نوعی گیاه همیشه سبز با برگهای تیره است با دانه‌های توت شکل قرمز، که معادل صنوبر در دیکشنری‌ها آمده] است. با میل اتصالی بالا با میکروتوبول‌ها سبب افزایش پلی‌مریزاسیون توبولین شده و برای دوک میتوزی عوارض ایجاد می‌کند. این تحریک میکروتوبول‌ها با پاکلی‌تاکسل بدون حضور پروتئین‌های متصل به میکروتوبل و گوانوزین تری‌فسفات سبب مهار میتوز و تقسیم سلول می‌شود.

پاکلی‌تاکسل فعالیت چشمگیری علیه طیف وسیعی از تومورهای جامد، شامل تخمدان، تومور پیشرفته پستان، سرطان سلول کوچک و غیر سلول کوچک ریه، سروگردن، مری، پروستات و سرطان‌های مثانه و کاپوسی سارکومای ناشی از ایدز دارد. به‌طور عمده در سیستم P450 کبد متابولیزه شده و نزدیک به ۸۰٪ دارو از راه کبدی ـ صفرایی به داخل مدفوع ترشح می‌شود. در نارسایی کبد باید دوز آن تعدیل شود. عوارض اصلی محدودکنندهٔ دوز در جدول ۴-۵۴ آمده‌اند. واکنش‌های ازدیاد حساسیت در بیش از ۵٪ بیماران دیده می‌شود، امّا با تجویز دگزامتازون، دیفن‌هیدرامین و بلوک‌کنندهٔ H_2 قبل از مصرف دارو می‌توان میزان وقوع آن را به میزان قابل‌توجهی کم کرد.

یک فرمولاسیون جدید پاکلی‌تاکسل به نام آبراکسان[۵] که متصل به آلبومین است برای درمان سرطان متاستاتیک پستان تأیید شده است. برخلاف پاکلی‌تاکسل، این فرمولاسیون واکنش‌های ازدیاد حساسیت را به دنبال ندارد و بنابراین هیچ پیش تجویزی برای آن نیاز نیست. به علاوه این ترکیب در مقایسه با پاکلی‌تاکسل به مراتب اثرات سرکوب‌کنندگی کمتری برای مغز استخوان دارد و عوارض عصبی ناشی از آن نیز برگشت‌پذیری آسان‌تری نسبت به پاکلی‌تاکسول دارد.

دوستاکسول[۶] تاکسان[۷] نیمه سنتتیک و مشتق شده از درخت صنوبر اروپایی است. مکانیسم عمل متابولیسم و پاک‌سازی آن مشابه پاکسی‌تاکسل است. به عنوان درمان خط دوم در سرطان پیشرفتهٔ پستان و سرطان غیر سلول کوچک ریه توصیه شده و در سرطان‌های سروگردن، سلول کوچک ریه معده، سرطان تخمدان و سرطان مثانه حداکثر فعالیت را دارد. عوارض اصلی در جدول ۴-۵۴ خلاصه شده است.

کابازیتاکسل تاکسان نیمه صناعی است که از پیش‌سازهای عصاره درخت سرخدار ساخته می‌شود. مکانیسم اثر و متابولیسم حذف این دارو همچون سایر تاکسان می‌باشد. به‌هرحال برخلاف سایر تاکسان کابازیتاکسل سوبسترای ضعیفی برای پمپ بیرون ریز p- گلیکوپروتئین‌های مقاوم به غیردارو می‌باشد و ممکن است در درمان تومورهای مقاوم به چند دارو استفاده شود. این دارو به‌منظور درمان ترکیبی و به‌همراه پردنیزون به‌عنوان درمان خط دوم در درمان سرطان پروستات متاستاتیک مقاوم به درمان هورمونی که پیش از آن با رژیم‌های حاوی دوسه تاکسل درمان شده بودند، استفاده می‌شود. مهمترین سمیت آن شامل سرکوب مغز استخوان، سمیت عصبی و واکنش‌های آلرژیک است.

اگرچه تاکسان، ایکزبپلیودین یک آنالوگ B اپوتیلون است که عملکرد آن مهار میکروتوبول‌ها است و بطور مستقیم به زیر واحد β توبولین در میکروتوبول‌ها متصل می‌شود. که سبب مهار دینامیک نرمال میکروتوبول‌ها می‌شود. لذا در مرحله M چرخه سلولی فعال می‌شود. این عوامل در حال حاضر در درمان سرطان پستان در ترکیب با کاپسیتابین فلوروپیریمیدین یا بصوت مونوتراپی مصرف می‌شود. نکته این عوامل فعالیت و قابلیت

1- Vinorelbine
2- Paclitaxel
3- Taxus bravifolia
4- Taxus baccata
5- Abraxane
6- Docetaxol
7- Taxan

زیادی از جهت مقاومت داروئی و بروز بیان زیاد P گلیکوپروتئین یا موتاسیون توبولین دارند. اصلی‌ترین عارضه جانبی آن شامل سرکوب مغز استخوان، ازدیاد حساسیت و سمیت عصبی درنورون‌های حسی محیطی باشد.

اریبولین[1] یک آنالوگ صناعی هالوکوندرین B بوده و عملکرد میکروتوبول‌ها را مهار نموده که منجر به مسدود کردن فاز G_2-M چرخه سلولی می‌شود. این عوامل به نظر می‌رسد که نسبت به بروز حساسیت و مقاومت ناشی از P- گلیکوپروتئین (پمپ برون ریز) کمتر قابلیت دارند. و فعالیت مناسبی علیه تومورهای حساس به دارو که p گلیکوپروتئین زیادی را بیان می‌کنند نشان می‌دهند. این دارو در حال حاضر در درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک کاربرد دارد.

اپیپودوفیلوتوکسین‌ها[2]

اتوپوساید[3] مشتق نیمه سنتتیک پودوفیلوتوکسین است که از ریشهٔ گیاه مایاپل[4] استخراج شده‌اند. فرمولاسیون‌های وریدی و خوراکی اتوپوساید برای مصرف بالینی در ایالات متحده به تأیید رسیده‌اند. فراهمی‌زیستی خوراکی حدود ۵۰٪ بوده که نیازمند آن است تا دوز خوراکی دو برابر دوز داخل وریدی باشد. بیش از ۵۰-۳۰ درصد دارو از راه ادرار دفع می‌شود و در نارسایی کلیه دوز داروها باید کم شود. مهمترین جایگاه اثر این دارو آنزیم توپرایزومراز II در DNA است. اتوپوساید در سرطان سلول زاینده، سرطان ریهٔ سلول کوچک و غیر سلول کوچک، لنفومای هوچکینی و غیرهوچکینی و سرطان معده کاربرد دارد. علاوه بر این رژیم‌های با دوز بالای آن در وضعیت‌های پیوندی سرطان پستان و لنفوم‌ها مؤثر است. سمیت‌های مهم آن در جدول ۴-۵۴ لیست شده است.

کمپتوتسین‌ها[5]

کمپتوتسین‌ها فرآورده‌های طبیعی مشتق از درخت *Camptotheca acuminata* بوده (که بومی چین است) و سبب مهار فعالیت توپوایزومراز I، آنزیم کلیدی مسئول برش‌دادن و اتصال مجدد تک رشتهٔ DNA و صدمه به آن می‌شوند. **توپوتکان**[6] و **ایرینوتکان**[7] دو آنالوگ کامپتوتسین هستند که در کار بالینی در آمریکا مورد استفاده قرار می‌گیرند. اگرچه هردوی آنها همان هدف مولکولی را مهار می‌کنند، اما طیف اثر فعالیت بالینی آنها کاملاً متفاوت است.

توپوتکان دارویی است که در درمان سرطان پیشرفتهٔ تخمدان به عنوان داروی خط دوم به دنبال درمان اولیه با شیمی درمانی براساس پلاتینوم توصیه شده است. در سرطان سلول کوچک ریه نیز به عنوان داروی خط دوم به‌کار می‌رود. راه اصلی پاک‌شدن آن از بدن، دفع کلیوی است و در بیماران کلیوی باید دوزاژ آن تنظیم شود. توپوتکان در درمان سرطان تخمدان پیشرفته به عنوان خط دوم درمان به دنبال درمان اولیه با پلاتینیوم مصرف می‌شود. این دارو به عنوان خط دوم درمان سرطان سلول‌های کوچک ریه است. اصلی‌ترین راه دفع آن دفع کلیوی است و دوزاژ آن بایستی در بیماران دچار نارسایی کلیوی تعدیل شود. ایرینوتکان پیش دارویی است که بیشتر در کبد و با آنزیم کربوکسیل استراز به متابولیت SN-38 تبدیل می‌شود که قدرت آن در مهار توپوایزومراز II ۱۰۰۰ برابر بیشتر از ترکیب والد است. برخلاف توپوتکان، ارینوتکان و SN-38، بیشتر از راه صفرا و مدفوع دفع می‌شوند و در نارسایی‌های کبد باید تنظیم دوز شوند. کاربرد اصلی ایرینوتکان مونوتراپی خط دوم در مبتلایان سرطان کولورکتال متاستازیک است که به درمان با فلوراوراسیل پاسخ نداده باشند. در حال حاضر به عنوان داروی خط اول در زمان استفادهٔ همزمان ترکیبی با 5-FU و لئوکوارین تأیید شده است. سرکوب مغز استخوان و اسهال دو عارضه جانبی شایع است (جدول ۴-۵۴). دو نوع اسهال وجود دارد؛ شکل اولیه و زودرس که در عرض ۲۴ ساعت پس از مصرف عارض شده و به نظر می‌رسد که در اثر اختلال کولینرژیک بوده و به طور مؤثر با آتروپین درمان می‌شود. یک شکل تأخیری که ۱۰-۲ روز پس از استفاده بروز می‌کند، گاهی شدید بوده و منجر به عدم تعادل شدید الکترولیت‌ها و دهیدراتاسیون می‌شود.

آنتی‌بیوتیک‌های ضد توموری

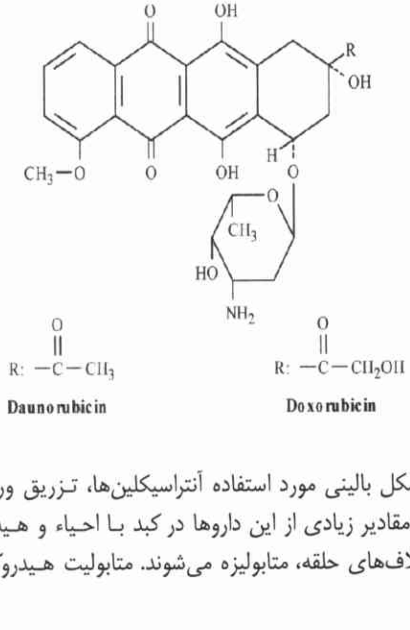
غربالگری فرآورده‌های میکروبی منجر به کشف تعدادی از ترکیبات مهارکنندهٔ رشد و خاصیت مفیدبودن آنها در شیمی درمانی سرطان شده است. بسیاری از این آنتی‌بیوتیک‌ها از راه برهمکنش با بازهای خاص و مهار سنتز DNA، RNA یا هر دو، سبب شکست در زنجیر DNA و تداخل با همانندسازی سلول می‌شوند. تمام آنتی‌بیوتیک‌های ضد تومور که در حال حاضر در آزمایش‌های بالینی استفاده می‌شوند، از سویه‌های مختلف

1- Eribulin
2- Epipodophyilotoxiws
3- Etoposide
4- Podophyllum peltatum
5- Camptothecins
6- Topotecan
7- Irinotecan

میکروب خاکی استرپتومایسیس تولید می‌شوند که شامل آنتراسیکلین‌ها[1]، بلئومایسین[2] و میتومایسین[3] است.

آنتراسیکلین‌ها

آنتی‌بیوتیک‌های آنتراسیکلین[4] مشتق شده از گونه Caesius باکتری Streptomyces peucetius، جزء پرمصرف‌ترین داروهای ضد سرطانی سیتوتوکسیک هستند. ساختمان دو تا از ترکیبات این گروه یعنی دوکسوروبیسین[5] و دانوروبیسین[6] در زیر نشان داده شده است. چند آنالوگ آنتراسیکلینی دیگر شامل ایداروبیسین[7]، اپی‌روبیسین[8] و میتوگزانترون[9] نیز در مرحلهٔ آزمایش بالینی هستند. آنتراسیکلین‌ها با چهار مکانیسم اصلی اثرات سیتوتوکسیک خود را اعمال می‌کنند: (۱) مهار توپوایزومراز II، (۲) میل ترکیبی بالا برای اتصال به DNA و سپس مهار سنتز DNA و RNA و نیز ایجاد شکست در رشته DNA، (۳) تولید رادیکال‌های آزاد سمی کوئینون و اکسیژن از راه فرآیند احیایی وابسته به آهن آنزیمی، و (۴) اتصال به غشأ سلولی و تغییر سیالیت و انتقال یون‌ها. در حالی که مکانیسم‌های دقیقی که به وسیله آن آنتراسایکلین‌ها اثرات سیتوتوکسیک خود را بروز می‌دهند، تعریف نشده‌اند (و ممکن است بستگی به نوع خاص تومور داشته باشد)، در حال حاضر به خوبی مشخص شده که مکانیسم رادیکال آزاد دلیل سمیت قلبی به نام آبراکسان[10] همراه با آنتراسایکلین‌ها است (جدول ۴-۵۴).



شکل بالینی مورد استفاده آنتراسیکلین‌ها، تزریق وریدی است. مقادیر زیادی از این داروها در کبد با احیاء و هیدرولیز استخلاف‌های حلقه، متابولیزه می‌شوند. متابولیت هیدروکسیله گونه‌ای فعال است، در صورتی که فرم آگلیکون غیرفعال است. بیش از ۵۰٪ از دارو از راه صفرا به داخل مدفوع ریخته و دفع می‌شود که در صورت نارسایی کبد، کاهش دوز لازم است. اگرچه این داروها با یک برنامهٔ زمان‌بندی هر سه هفته تجویز می‌شوند، اما مشخص شده که برنامه‌های جایگزین از قبیل دوزهای پایین هفتگی یا انفوزیون مداوم ۹۶-۷۲ ساعته نیز بازده بالینی مشابه و عوارض کمتری را ایجاد می‌کنند.

دوکسوروبیسین، یکی از مهم‌ترین داروهای ضد سرطان است و بیشترین فعالیت را در سرطان‌های پستان، اندومتر، تخمدان، بیضه، تیروئید، معده، مثانه، کبد، ریه و در چندین سرطان بچه‌ها از جمله نوروبلاستوما، یووینگ سارکوما، استئوسارکوما و رابدومیوسارکوما دارد. همچنین در بدخیمی‌های هماتولوژیک از جمله لوسمی لنفوبلاستی حاد، مولتیپل میلوما و لنفوم هوچکینی و غیرهوچکینی اثر بالینی دارد. این دارو بیشتر در ترکیب با سایر داروهای ضد سرطان (مانند سیکلوفسفامید، سیس‌پلاتین و 5-FU) استفاده می‌شود که در این حالت اثر بالینی آن نسبت به تک درمانی خیلی بهتر خواهد بود.

دانوروبیسین نخستین دارو از این گروه بود که تهیه شده و هنوز هم در درمان لوسمی میلوئیدی حاد استفاده می‌شود. برخلاف دوکسوروبیسین اثر دانوروبیسین روی تومورهای جامد محدود است.

ایداروبیسین یک آنالوگ گلیکوزیدی نیمه سنتتیک آنتراسیکلین است که برای درمان القایی[11] در ترکیب با سیتارابین به تأیید رسیده است. این دارو در ترکیب با سیتارابین عملکرد بسیار بهتری نسبت به دانوروبیسین در ایجاد سرکوب کامل بیماری بهبود بقای بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد است.

اپی‌روبیسین[12]، آنالوگ آنتراسیکلین است. مکانیسم عمل و فارماکولوژی بالینی آن همانند سایر آنتراسیکلین‌ها است. در ابتدا به عنوان جزئی از درمان کمکی سرطان پستان مرحله پایین و لنف مثبت استفاده می‌شد، امّا امروزه برای درمان سرطان متاستاتیک پستان و گوارشی نیز استفاده می‌شود.

میتوگزانترون[13]، (دی‌هیدروکسی آنتراسندیون) ترکیب آنتراسنی[14] است. از لحاظ ساختمانی مشابه حلقه آنتراسیکلین

1- Anthracyclines
2- Bleomycin
3- Mitomycin
4- Anthracyclin
5- Doxorubicin
6- Daunorubicin
7- Idarubivin
8- Epirubicin
9- Mitoxantrone
10- Abraxane
11- Induction therapy لوسمی میلوئیدی حاد
12- Epirubicin
13- Mitoxantrone
14- Anthracene

است. به DNA متصل شده و با ایجاد شکست در آن از سنتز DNA و RNA جلوگیری می‌کند و به‌تازگی از آن برای درمان سرطان پیشرفتهٔ پروستات و لنفوم درجه پایین غیرهوچکینی استفاده می‌شود. همچنین استفاده از آن در درمان سرطان پستان و در لوسمی‌های میلوئیدی حاد بچه‌ها و بزرگسالان توصیه شده است. سرکوب مغز استخوان به‌همراه لوکوپنی از عوارض محدودکنندهٔ دوز آن است و تهوع، استفراغ، موکوزیت و آلوپسی متوسط نیز شاید رخ دهد. گرچه عوارض قلبی آن از دوکسی‌روبیسین کمتر است، امّا هردو عوارض مزمن و حاد با آن گزارش شده‌اند. تغییررنگ متمایل به آبی در ناخن انگشتان، قرنیه و ادرار حداکثر در ۲-۱ روز پس از تجویز دارویی مشاهده می‌شود.

اصلی‌ترین عارضه محدودکنندهٔ دوز تمام آنتراسیکلین‌ها، سرکوب مغز استخوان و بیشتر به همراه نوتروپنی تا ترومبوسیتوپنی است. در برخی موارد موکوزیت نیز می‌تواند سبب این محدودیت شود. دو شکل از عارضه قلبی[1] با این داروها وجود دارد: شکل حاد آن که در ۳-۲ روز اول و به صورت آریتمی و اختلال در هدایت جریان‌های الکتریکی قلب و سایر تغییرات در الکتروکاردیوگرافی، پره‌کاردیت و میوکاردیت بروز می‌کند. این شکل عارضه، اغلب گذرا و در بیشتر موارد بدون علامت است. شکل مزمن آن سبب ایجاد کاردیومیوپاتی تأخیری وابسته به دوز به همراه نقص عملکرد قلب می‌شود. به نظر می‌رسد عارضه مزمن قلبی به علت افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در میوکارد باشد. با دوزاژ کلی زیر $۵۰۰-۵۵۰ mg/m^2$ این اثر به ندرت دیده می‌شود. استفاده از دوزهای هفتگی پایین‌تر یا انفوزیون مداوم دوکسوروبیسین، سبب کاهش وقوع عوارض قلبی می‌شود. به علاوه درمان با داروی شلات‌کنندهٔ آهن به نام **دگزاروکسان** (ICRF-187) نیز به تازگی برای جلوگیری یا کاهش عوارض قلبی آنتراسیکلین‌ها در زنان مبتلا به سرطان متاستاتیک پستان که دوز کلی دریافتی دوکسوروبیسین در آنها $۳۰۰ mg/m^2$ است، به تأیید رسیده است. آنتراسیکلین‌ها می‌توانند باعث یادآوری واکنش‌های پوستی[2] پس از اثر پرتودرمانی به صورت اریتم (قرمزی پوست به علت احتقان مویرگ) و پوست فلسی[3] در محل‌های پرتودرمانی قبلی شوند.

میتومایسین

میتومایسین (میتومایسین C)، آنتی‌بیوتیکی جدا شده از *Streptomyces caespitosus* است. این دارو با متابولیزه‌شدن از راه واکنشی احیایی به‌واسطهٔ آنزیم و تبدیل‌شدن به داروی آلکیله‌کنندهٔ ایجادکنندهٔ اتصالات عرضی در DNA فعال می‌شود. سلول‌های بنیادی هیپوکسیک تومورهای جامد که در یک محیط مستعد برای واکنش‌های احیایی قرار دارند، نسبت به سلول‌های طبیعی و سلول‌های اکسیژن‌دار تومور، به این دارو حساس‌ترند. این دارو در تمام مراحل چرخهٔ سلولی فعال‌بوده و بهترین داروی موجود در ترکیب با پرتودرمانی برای نابودی سلول‌های توموری هیپوکسیک است. کاربرد بالینی اصلی آن، درمان سرطان سلول سنگفرشی مقعد به‌همراه استفاده از 5-FU و پرتودرمانی است. به‌علاوه در درمان ترکیبی برای کارسینومای سلول سنگفرشی سرویکس و سرطان‌های سینه، معده و پانکراس نیز استفاده می‌شود. یکی از مصارف اختصاصی میتومایسین درمان داخل مثانه‌ای[4] سرطان سطحی مثانه است. از آنجایی‌که این دارو در اصل هیچ جذب سیستمیکی ندارد، بنابراین در عمل هم هیچ عارضه سیستمیکی هم ندارد یا این‌گونه عوارض آن بسیار کم است.

عوارض رایج آن در جدول ۴-۵۴ خلاصه شده است. سندرم اورمی همولیتیک با تظاهراتی از قبیل آنمی‌های میکروآنژیوپاتیک همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و اختلال کلیه و گاهی مواردی از پنومونیت بینابینی گزارش شده است.

بلئومایسین

بلئومایسین پپتیدی کوچک است که دارای ناحیه اتصال به DNA و در انتهای مخالف آن دارای یک رشته متصل شونده به آهن است. با اتصال به DNA سبب شکست در یک یا هر دو رشته DNA و به دنبال آن ایجاد رادیکال‌های آزاد و مهار بیوسنتز DNA می‌شود. قطعه‌قطعه‌شدن DNA به علت اکسید شدن کمپلکس DNA ـ بلئومایسین ـ Fe(II) اتفاق افتاده و سبب ناهنجاری کروموزومی می‌شود. این دارو عاملی اختصاصی برای چرخهٔ سلولی است و سبب توقف سلول‌ها در فاز G_2 می‌شود.

استفاده از بلئومایسین در درمان لنفومای هوچکینی و غیرهوچکینی و تومور سلول زاینده، سرطان سروگردن، و سرطان سلول سنگفرشی پوست، سرویکس و واژن تصریح شده است. یکی از مزایای این دارو آن این است که به اشکال زیرجلدی، عضلانی یا وریدی قابل استفاده است. دفع آن بیشتر از راه ترشح کلیوی بوده و در بیماران مبتلا به اختلال کلیه باید تعدیل دوز انجام شود.

عوارض ریوی محدودکنندهٔ دوز، اغلب به صورت پنومونیت

1- Cardiot oxicity
2- Radiation recall reaction
3- Desquamation
4- Intravesical

همراه با سرفه، تنگی‌نفس، خس‌خس سینه (کراکل‌های تنفسی خشک) در معاینات فیزیکی و مشاهدهٔ ارتشاح در پرتونگاری قفسه سینه است. میزان عوارض ریوی در افراد بالای ۷۰ سال، با افزایش سن، در افرادی که دوز کلی داروی آنها بیشتر از ۴۰۰ واحد باشد، افرادی که مستعد بیماری‌های ریوی هستند و کسانی که در گذشته تحت پرتودرمانی قسمت میانی بدن و سینه قرار گرفته باشند، افزایش خواهد یافت. در موارد نادر، عوارض ریوی ممکن است کشنده باشد. سایر عوارض در جدول ۴-۵۴ آمده است.

داروهای متفرقه ضد سرطان

تعداد زیادی از داروهای ضد سرطان جدیدتر که در دسته‌های سنتی قرار نمی‌گیرند، توسط سازمان غذا و دارو به تأیید رسیده‌اند. تمام این دارو در جدول ۵-۵۴ فهرست شده‌اند.

ایماتینیب، داساتینیب[1] و نیلوتینیب

ایماتینیب (ST1571;Gleevec) مهارکنندهٔ رشته تیروزین کینازی انکوپروتئین Bcr-Abl است و از فسفریلاسیون کینازی سوبسترا با ATP جلوگیری می‌کند. برای درمان لوسمی میلوژنوس مزمن (CML) (یک بیماری مربوط به سلول‌های ریشه هماتوپوئتیک چند استعدادی[2]) که ویژگی آن ترانس لوکاسیون t(9:22) (کروموزوم فیلادلفیا است) کاربرد دارد. این ترانس لوکاسیون سبب ایجاد پروتئین اتصالی Bcr-Abl که علت بروز CML بوده و در بیش از ۹۵٪ بیماران مبتلا به این بیماری دیده می‌شود، خواهد شد. این دارو سایر گیرنده‌های تیروزین کیناز برای گیرنده فاکتور رشد پلاکتی (PDGFR)، فاکتور سلول بنیادی و c-kit ـ کیت را نیز مهار می‌کند.

فرم خوراکی ایماتینیب به خوبی جذب می‌شود و در کبد متابولیزه شده و دفع متابولیت‌ها بیشتر از راه ترشح صفراوی به مدفوع صورت می‌پذیرد. استفاده از این دارو به عنوان خط اول درمان در فاز مزمن CML، کریزبلاست و به عنوان درمان خط دوم برای فاز حاد CML که با وجود درمان قبلی با اینترفرون α پیشرفت کرده، تصریح شده است. همچنین در درمان تومورهای استرومایی گوارشی که بیان‌کنندهٔ C ـ کیت تیروزین کیناز هستند مفید است. عوارض اصلی آن در جدول ۵-۵۴ آمده است.

داساتینیب، مهارکنندهٔ خوراکی برای چندین کیناز شامل Bcr-Abl، Src، C-kit، و PDGFR بتا است. این دارو با ایماتینیب متفاوت است، به طوری که به ترکیب ساختمانی فعال و غیرفعال محدودهٔ Abl کیناز متصل شده و بر مقاومت به ایماتینیب ناشی از جهش در Bcr-Abl کیناز غلبه می‌کند. این دارو برای استفاده در CML و لوسمی لنفوبلاستیک حاد کروموزوم فیلادلفیا- مثبت با مقاومت یا عدم تحمل درمان ایماتینیب، مورد تأیید قرار گرفته است.

نیلوتینیب مولکول فنیل‌آمینو ـ پیریمیدین نسل دوم است که تیروزین کینازهای Bcr-Abl، c-kit و PDGFR بتا را مهار می‌کند. این دارو در مقایسه با ایماتینیب، میل ترکیبی اتصال بیشتری (تا حد ۲۰ تا ۵۰ برابر) برای Abl کیناز داشته، و بر مقاومت به ایماتینیب ناشی از جهش Bcr-Abl فائق می‌آید. این دارو برای فاز مزمن یا فاز تسریع شده CML با مقاومت یا عدم تحمل به درمان قبلی شامل ایماتینیب، مورد تأیید قرار گرفته است. به تازگی به‌عنوان درمان خط اول در درمان فاز مزمن CML استفاده می‌شود.

بوسوتینیب مهارکننده قدرتمند تیروزین کیناز Bcr-Ab1 بوده و فعالیت زیاد علیه موتاسیون‌های Bcr-Ab1 مقاوم به ایماتینیب ۱۶ و ۱۸ دارد. به هر حال علیه موتاسیون‌های V299I, T3151 که در دومن متصل به ATP، تیروزین کیناز Ab1 حضور دارد، مؤثر نیست. این دارو در حال حاضر برای درمان پروتئین‌های بالغین مبتلا به CML کروموزوم مثبت فاز Ph بلاست مزمن و تسریع شده که مقاوم به درمان‌های قبلی بوده کاربرد دارد.

ایماتینیب، داساتینیب و نیلوتینیب همه در کبد و بیشتر با آنزیم میکروزومال کبدی سیتوکروم CYP3A4 متابولیزه می‌گردند. بخش بزرگی از هر دارو از طریق مسیر کبدی صفراوی، در مدفوع، دفع می‌گردد. مرور فهرست جاری داروهای با نسخه و بدون نسخه بیمار مهم است، زیرا این عوامل تداخلات دارو ـ دارو بالقوه داشته، به خصوص با آنها که با سیستم سیتوکروم CYP3A4 متابولیزه می‌گردند. همچنین، بیماران باید از مصرف فرآورده‌های گریپ فروت و علف چای که ممکن است متابولیسم این مهارکننده‌های کوچک مولکول را تغییر دهند، خودداری کنند (فصل ۴ را ببینید).

مهارکننده‌های گیرنده فاکتور رشد

ستوکزیماب[3] و پانیتوموماب[4]

فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR)، عضوی از خانوادهٔ گیرنده‌های erb-B فاکتور رشد است که افزایش بیان آن در تعدادی از

1- Imatinib
2- Pluripotent
3- Cetuximab
4- Panitumumab

جدول ۵-۵۴ داروهای ضد سرطان متفرقه، اثر بالینی و سمیت

دارو	مکانیسم عمل	کاربردهای بالینی[1]	سمیت زودهنگام	سمیت تأخیری
بورتزومیب	مهارکننده پروتئوزوم ۲۶S: سبب خودتنظیمی کاهشی مسیر سیگنالینگ NF-$\kappa\beta$	مولتیپل میلوما، لنفومای سلول‌های مانتل	تهوع، استفراغ، تب	نوروپاتی اعصاب حسی، اسهال، افت فشارخون وضعیتی، تب، سمیت ریوی، لکوآنسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر (RDLS)، نارسایی احتقانی قلبی (CHF)، موارد نادری از طولانی شدن فاصله QT
کارفیلزومیب	مهارکننده پروتئوزوم ۲۶S: سبب خودتنظیمی مسیر سیگنالینگ NF-$\kappa\beta$ شده، فعالیت آن علیه تومورهای مقاوم به بورتزومیب باقی است.	مولتیپل میلوما	تب	خستگی، سمیت قلبی با CHF و انفارکتوس میوکارد، سرکوب مغز استخوان، سمیت تنفسی، سمیت کبدی، افت فشارخون وضعیتی
ارلوتینیب	مهار EGFR تیروزین کیناز که منجر به مهار پیام‌رسانی EGFR می‌شود.	سرطان سلول غیرکوچک ریه سرطان پانکراس	اسهال	راش پوستی، اسهال، آنورکسی، بیماری ریوی بینابینی
ایماتینیب	مهار تیروزین‌کیناز Bcr-Abl و سایر تیروزین‌کینازهای گیرنده از جمله PDGFR، فاکتور سلول ریشه‌ای و c-kit	CML، استرومال معده‌ای - روده‌ای (GIST)، کروموزوم فیلادلفیا + ALL	تهوع و استفراغ	احتباس مایعات همراه با ادم قوزک و دور چشم، اسهال میالژیا، نارسایی احتقانی قلب
بوسوتینیب	مهار تیروزین کیناز Bcr-Abl و فعالیت آن در موارد مقاوم به ایماتینیب و موتاسیون‌های Bcr-Abl به جز موتاسیون‌های T3151 و V299L باقی است تیروزین کینازهای خانواده Src را مهار می‌کند.	CML	تهوع، استفراغ	اسهال، احتباس مایعات، سرکوب مغز استخوان، راش، سمیت کبدی
ستوکسی‌ماب	به EGFR متصل و روند پیام‌رسانی EGFR را مهار می‌کند؛ پاسخ به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی را افزایش می‌دهد.	سرطان کولورکتال، سرطان سر و گردن (همراه با پرتودرمانی) سرطان سلول غیرکوچک ریه	واکنش‌های انفوزیون	راش پوستی، کاهش منیزیوم خون، خستگی، بیماری بینابینی ریه
پانیتوماب	به EGFR متصل شده و روند پیام‌رسانی EGFR را مهار می‌کند؛ میزان پاسخدهی به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی را افزایش می‌دهد.	سرطان کولورکتال	واکنش‌های انفوزیون (ندرتاً)	راش‌های پوستی، کاهش منیزیوم خون، خستگی، بیماری بینابینی ریوی

جدول ۵-۵۴ داروهای ضد سرطان متفرقه، اثر بالینی و سمیت (ادامه)

دارو	مکانیسم عمل	کاربردهای بالینی[۱]	سمیت زودهنگام	سمیت تأخیری
بواسیزوماب	مهار اتصال VEGF به VEGFR که به مهار پیام‌رسانی VEGF می‌انجامد، نفوذپذیری عروق تومور را مهار می‌کند ولی جریان خون تومور و سپس رهاسازی دارو را افزایش می‌دهد.	سرطان کولورکتال، سرطان پستان، سرطان سلول غیرکوچک ریه، سرطان سلول‌های کلیه	افزایش فشار خون، واکنش‌های انفوزیون	وقایع ترومبوآمبولیک عروقی، سوراخ‌شدن اجزا دستگاه گوارش، ترمیم دشوار زخم، پروتئینوری
زیو- آفلیبرسپت	مهار VEGF-A، VEGF-B و PIGF به VEGFR منجر به مهار سیگنال VEGF می‌شود. مهار نفوذپذیری عروقی توموری، افزایش جریان خون توموری و رهایش دارو به آنها	سرطان کولورکتال	پرفشاری خون	حوادث ترومبوآمبولیک عروقی، سوراخ‌شدگی معدی - روده‌ای، مشکلات بهبودی زخم، مشکلات خونریزی‌دهنده، اسهال، موکوزیت، پروتئینوری
سورافنیب	مهار RTKs چندگانه، شامل raf کیناز، $VEGF\text{-}R_2$، $VEGF\text{-}R_3$ و PDGFR-β که منجر به مهار آنژیوژنز، دست‌اندازی و متاستاز می‌شود.	سرطان سلول کلیه، سرطان هپاتوسلولار	تهوع، استفراغ	راش پوستی، خستگی و آستنیا، مشکلات خونریزی دهنده، هیپوفسفاتمیا
سانیتینیب	مهار RTKsهای چندگانه، از جمله VEGF-R1، VEGF-R2، VEGF-R3، PDGFR-α و PDGFR-β منجر به مهار آنژیوژنز، دست‌اندازی و متاستاز می‌شود.	سرطان سلول‌های کلیوی، GIST	هیپرتانسیون	راش‌های پوستی، خستگی و آستنیا، مشکلات خونریزی‌دهنده عوارض قلبی که در موارد نادر باعث نارسایی احتقانی قلب می‌شود.

۱. مخفف‌ها در متن آورده شده است.

تومورهای جامد شامل سرطان کولورکتال، سرطان سر و گردن، سرطان غیرسلول کوچک ریه، و سرطان پانکراس دیده می‌شود. فعال‌شدن مسیر سیگنال EGFR سبب کم فعال‌شدن چند واکنش سلولی مرتبط با رشد و تکثیر، تهاجم و متاستاز و آنژیوژنز (رگ‌زایی) می‌شود. به علاوه این مسیر، فعالیت سیتوتوکسیک داروهای ضد سرطانی مختلف و پرتودرمانی را به‌ویژه از راه سرکوب مکانیسم‌های کلیدی آپوپتوز، مهار کرده و در نتیجه سبب مقاومت دارویی سلول می‌شود.

ستوکزیماب، آنتی‌بادی کایمری مونوکلونال بر ضد رشته خارج سلولی EGFR است که در حال حاضر برای ترکیب با ایرینوتکان در بیماران مقاوم به درمان یا به عنوان تک درمانی در بیماران مقاوم به ایرینوتکان تأیید شده است. چون ستوکزیماب از ایزوتیپ G_1 است، ممکن است بخشی از فعالیت ضد توموری آن با واسطه مکانیسم‌های با واسطه ایمونولوژیک انجام گردد. شواهد روزافزونی نشان می‌دهند که ستوکزیماب می‌تواند به‌طور مؤثر و مطمئن به همراه شیمی‌درمانی با ایرینوتکان یا اگزالیپلاتین در درمان خط اول سرطان کولورکتال متاستاتیک استفاده شود. کارایی ستوکزیماب تنها به بیمارانی که نوع وحشی تومور KRAS را بیان می‌کنند، محدود شده است. رژیم‌های ترکیبی ستوکسی‌ماب با شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک ممکن است به طور خاص در درمان کمکی جدید بیماران با بیماری محدود به کبد، مفید باشند. گرچه این آنتی‌بادی ابتدا برای مصرف در جدول زمانی هفتگی مورد تأیید قرار گرفت، مطالعات فارماکوکینتیک نشان داده‌اند که برنامه زمانی هر دو هفته یک بار همان سطح فعالیت بالینی مصرف هفتگی را فراهم می‌آورد. این دارو همچنین برای استفاده در ترکیب با پرتودرمانی در بیماران با سرطان سر و گردن موضعی پیشرفته مورد تأیید قرار گرفته است. این دارو همچنین در تلفیق با پرتودرمانی در سرطان موضعی پیشرفته سر و گردن به کار می‌رود. ستوکزیماب به خوبی تحمل می‌شود و اثر جانبی اصلی آن بثورات جلدی آکنه‌ای شکل، واکنش انفوزیون فوق حساسیتی و هیپومنیزیمی است.

پانیتوموماب آنتی‌بادی مونوکلونال کاملاً انسانی است که به‌طور مستقیم در مقابل EGFR بوده و از راه مهار مسیر سیگنال‌دهی EGFR عمل می‌کند. برخلاف ستوکسی‌ماب، این آنتی‌بادی از ایزوتیپ G_2 بوده، و بدین دلیل، انتظار نمی‌رود که هیچ اثر با واسطه ایمونولوژیکی بروز دهد. در حال حاضر پانیتوموماب برای بیمارانی با سرطان متاستاتیک کولورکتال که با تمام داروهای فعال دیگر درمان شده‌اند، مورد تأیید قرار گرفته است و همچون ستوکزیماب این آنتی‌بادی تنها در بیمارانی که نوع وحشی تومور KRAS را بیان می‌کنند مؤثر است. مطالعات بالینی اخیر نشان داده که این آنتی‌بادی به‌طور مؤثر و بی‌خطری با شیمی درمانی بر پایه اگزالیپلاتین و ایرینوتکان به‌عنوان درمان اولیه و ثانویه سرطان‌های کولورکتال متاستاتیک ترکیب می‌شود. راش‌های پوستی آکنه‌ای و هیپومنیزیمی دو عارضه هم جانبی ناشی از مصرف این داروهاست. با توجه به اینکه این داروها آنتی‌بادی کامل انسانی می‌باشند از این‌رو واکنش‌های وابسته به انفوزیون به‌ندرت دیده می‌شود.

ارلوتینیب[1]

ارلوتینیب، مولکول‌های کوچک با اثر مهاری بر رشته تیروزین کینازی EGFR هستند و هر دو در درمان سرطان سلول کوچک ریه دچار حذف ۱۹، که اگزون EGFR آن‌ها با موتاسیون اگزون M (L858R) بوده که حداقل به یک رژیم شیمی‌درمانی مقاوم شده باشد به کار می‌روند. همچنین در درمان نگهدارنده بیماران مبتلا به NCSLC که بیماری آن پس از ۴ دوره کموتراپی با پلاتینیوم درمان نشده‌اند مصرف می‌شود. بیماران غیر سیگاری و افرادی که سابقهٔ علائم برانشیوآلوئولار داشته‌اند، بهتر به این دو دارو پاسخ می‌دهند. به علاوه، ارلوتینیب در ترکیب با جمسیتابین برای درمان سرطان پیشرفتهٔ پانکراس استفاده می‌شود. هر دو دارو در کبد با سیستم آنزیمی سیتوکروم CYP3A4 متابولیزه می‌شوند و حذف داروها بیشتر کبدی است و در مدفوع، دفع می‌گردند. مصرف همزمان این داروها، با داروهایی که آنها هم با سیستم سیتوکروم CYP3A4 کبدی متابولیزه می‌شوند (مثل فنی‌توئین و وارفارین)، باید احتیاط کافی صورت گیرد و از مصرف فرآورده‌های گریپ فروت باید خودداری شود. بثورات آکنه‌ای شکل، اسهال و آنورکسی و خستگی شایع‌ترین اثرات جانبی این دو دارو هستند (جدول ۵-۵۴).

بواسیزوماب، زیو- آفلیبرسپت[2]، سورافنیب، سانی‌تینیب و پازوپانیب[3]

فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی (VEGF) یکی از مهم‌ترین فاکتورهای رشد برای آنژیوژنز محسوب می‌شود. رشد تومور اولیه و نیز متاستاتیک، نیازمند سیستم عروقی سالم است. در نتیجه مسیرهای سیگنالی VEGF می‌توانند هدفی مناسب برای درمان باشند. چندین راهکار برای جلوگیری از سیگنال VEGF وجود

1- Erlotinib
2- Ziv-aflibercept
3- Pazopanib

دارد: از جمله مهار اتصال VEGF به گیرنده‌اش، از راه هدف قرار دادن خود لیگاند VEGF با آنتی‌بادی‌ها یا مواد محلول کایمری یا از راه مهار مستقیم فعالیت تیروزین کینازی گیرنده با مولکول‌های مهارکنندهٔ کوچک.

بواسیزوماب، آنتی‌بادی مونوکلونال نوترکیب انسانی است که به تمام اشکال VEGF-A متصل می‌شود. این آنتی‌بادی پس از اتصال، از برهمکنش VEGFA با گیرنده‌های هدف جلوگیری می‌کند. از این دارو به طور مؤثر و مطمئن در ترکیب با 5-FU، ایرینوتکان و اکسالی‌پلاتین برای درمان سرطان کولورکتال متاستاتیک استفاده می‌شود. این دارو از سوی FDA، به عنوان درمان خط اول در ترکیب با یک رژیم وریدی محتوی فلوروپیریمیدین تأیید شده است و همچنین در ترکیب با شیمی‌درمانی برای سرطان ریه غیرسلول کوچک متاستاتیک و سرطان پستان، مورد تأیید قرار گرفته است. مزیت بالقوه این آنتی‌بادی این است که به نظر نمی‌رسد سمیت‌هایی را که به صورت تیپیک با شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک مشاهده می‌شوند، بروز دهد. عوارض جانبی اصلی با این دارو شامل افزایش فشارخون، افزایش احتمال ترومبوز وریدی (حملهٔ ایسکمیک موقت، تشنج، آنژین و سکته قلبی)، اشکال در ترمیم زخم و درد و پرفوراسیون‌های گوارشی و پروتئینوری است.

زیو- آفلیبرپست یک پروتئین الحاقی نوترکیب است که دوم خارجی گیرنده VEGF (VEGFR) ۱ و ۲ را که به بخش Fc پروتئین IgG1 مولکول انسانی الحاق می‌شود، را می‌سازد. این مولکول به عنون گیرنده محلول در آب VEGF-A , VEGF-B و فاکتور شد جفتی (PIGF) و از نظر اتصال با تمایل بیشتری به VEGFA متصل می‌شود تا به بواسیزوماب اتصال لیگاند VEGF سبب مهار اثرات آن و مهار اتصال آن به گیرنده VEGF و طبیعاً مهار اتفاقات پس از فعال شدن آن خوهد بود. این دارو در FDA و در ترکیب با رژیم FOLFIRI برای درمان بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک کولورکتال که درمان کموتراپی با اگرمالی پلاتین دریافت کردند مصرف می‌شود. عوارض جانبی شبیه همان چیزی که در بواسیر رماب است دیده می‌شود.

سورافنیب مولکولی کوچک است که تیروزین کیناز چندگیرنده‌ای را (RTKs) مهار می‌کند، به خصوص VEGF-R2 و VEGF-R3، فاکتور رشد مشتق از پلاکت بتا (PDGFR-β)، و raf kinase. این دارو نخست برای سرطان سلول کلیوی پیشرفته و به تازگی برای سرطان سلول کبدی مورد تأیید قرار گرفته است.

سونی‌تینیب مشابه سورافنیب است. به طوری‌که RTKs چندگانه را مهار می‌کند، گرچه انواع اختصاصی کمی متفاوت هستند. آنها شامل PDGFR آلفا، PDGFR بتا، VEGFR-R1، VEGF-R2، VEGF-R3 و C-kit هستند. این دارو برای درمان سرطان سلول کلیوی پیشرفته و برای درمان تومورهای استرومال گوارشی (GIST) برای درمان سرطان سلول کلیوی پیشرفته و برای درمان تومورهای استرومال گوارشی (GIST) بعد از پیشرفت بیماری یا با عدم تحمل به ایماتینیب، مورد تأیید قرار گرفته است.

پازوپانیب مولکول کوچکی است که RTKSهای مختلف به‌ویژه VEGF-R2 و VEGF-R3 و PDGFR-β و راف کیناز را مهار می‌کند. این داروی خوراکی به منظور درمان سرطان‌های پیشرفته سلول‌های کلیوی به تأیید رسیده است.

سورافینیب، سونی‌تینیب و پازوپانیب در کبد با سیستم سیتوکروم CYP3A4 متابولیزه شده و حذف ابتدا کبدی دارند و در مدفوع، دفع می‌شوند. هر کدام از این داروها تداخل بالقوه‌ای با داروهایی که آنها هم با سیستم سیتوکروم CYP3A4 متابولیزه می‌شوند، به خصوص وارفارین، دارند. همچنین، بیماران باید از مصرف فرآورده‌های گریپ‌فروت و مصرف علف چایی، که ممکن است فعالیت بالینی این داروها را تغییر دهند، خودداری ورزند. فشارخون بالا، عواقب خونریزی، و خستگی شایع‌ترین اثرات جانبی مشاهده شده با هر دو این داروها هستند. در مورد سورافینیب، راش پوستی و سندرم دست - پا در ۵۰-۳۰ درصد بیماران مشاهده شده است. برای سونی‌تینیب، خطر افزایش یافتهٔ اختلال عملکرد قلبی وجود دارد که در برخی موارد به نارسایی احتقانی قلب منجر می‌گردد.

آسپاراژیناز[1]

آسپاراژیناز (L- آسپارژین آمیدوهیدرولاز) آنزیمی است برای درمان ALL (لوسمی لنفوبلاستی حاد) بچه‌ها به‌کار می‌رود. این دارو از اشرشیاکولی یا اروینیا کریسانتمی جدا و سپس برای کاربرد بالینی تخلیص می‌شود. در جریان خون سبب هیدرولیز L- آسپارژین به آسپارتیک اسید و آمونیاک می‌شود. اشریشیا کولی یا اروینیا کریسانتمی سلول‌های تومور در ALL به علت عدم داشتن آسپارژین سنتاز، به منبع خارجی L- آسپارژین وابسته هستند. بنابراین تمام‌شدن L- آسپارژین سبب مهار مؤثر سنتز پروتئین در سلول‌های توموری می‌شود. در مقابل سلول‌های طبیعی می‌توانند این اسید آمینه را سنتز کنند و از این‌رو کمتر تحت تأثیر

1- Asparaginase

اثرات سیتوتوکسیک این دارو قرار می‌گیرند. اصلی‌ترین عارضهٔ جانبی این دارو واکنش فوق حساسیتی با ویژگی‌های تب، لرز، تهوع، استفراغ، بثورات و ... است. موارد شدید گاهی با اسپاسم برونشیول‌ها، تنگی نفس و کاهش فشارخون بروز می‌کند.

■ فارماکولوژی بالینی داروهای شیمی‌درمانی سرطان

داشتن اطلاعات صحیح در مورد کینتیک تکثیر سلول‌های تومور به همراه درک فارماکولوژی و مکانیسم عمل داروهای شیمی درمانی سرطان برای طراحی رژیم‌های درمانی بهینه در بیماران سرطانی مهم است. طراحی این رژیم‌های مناسب نیازمند دانستن ویژگی‌های بعضی تومورهای خاص است. برای مثال آیا سرعت رشد بالاست؟ آیا میزان مرگ خود به خودی سلول‌ها زیاد است؟ آیا بیشتر سلول‌ها در مرحلهٔ Go قرار دارند؟ آیا بخش قابل توجهی از سلول‌های توموری، سلول‌های بنیادی کم اکسیژن (هیپوکسیک) هستند؟ آیا سلول‌های طبیعی آن قسمت تحت کنترل هورمونی قرار دارند؟ به همین صورت داشتن دانش فارماکولوژی داروهای خاص نیز مهم است. آیا سلول‌های توموری به دارو حساس هستند؟ آیا دارو مخصوص چرخهٔ سلولی است؟ آیا دارو باید در بافت‌های خاص مثل کبد (سیکلوفسفامید) فعال شود یا در خود بافت توموری فعال می‌گردد. (کپسیتابین)؟ شناخت ناهنجاری‌های مسیر اختصاصی (مانند موتاسیون EGFR، جهش KRAS) برای سیگنال‌دهی داخل سلولی ممکن است برای نسل بعدی داروهای ضد سرطان مهم شمرده شود.

برای برخی انواع تومور، شناخت بیان گیرنده مهم است. برای مثال، در بیماران با سرطان پستان، تجزیه تحلیل تومور برای بیان گیرنده‌های استروژن یا پروژسترون برای هدایت درمان با تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن، مهم است. به‌علاوه آنالیز سرطان پستان به منظور بیان گیرنده‌های فاکتور رشد HER-2/neu می‌تواند مناسب بودن یا نبودن آنتی‌بادی ضد HER-2/neu اضافی، یعنی تراستوزوماب را تعیین کند. در مورد سرطان پروستات، سرکوب شیمیایی ترشح آندروژن با آگونیست‌ها یا آنتاگونیست‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین مهم است. فارماکولوژی پایه برای هورمون‌درمانی در فصل ۴۰ مورد بحث قرار گرفته است. استفاده از عوامل سیتوتوکسیک و زیستی اختصاصی برای هر کدام از سرطان‌های اصلی در این بخش مورد بحث قرار گرفته است.

لوسمی‌ها

لوسمی حاد

لوسمی کودکان

لوسمی لنفوبلاستی حاد (ALL) رایج‌ترین نوع لوسمی در دوران کودکی و شایع‌ترین سرطان در کودکان است. بیماری در کودکان مبتلا به این بیماری به طور نسبی به خوبی تشخیص داده می‌شود. گروهی از بیماران با لنفوسیت‌های نئوپلاستیک که خصوصیات آنتی‌ژنی سطحی لنفوسیت‌های T را بیان می‌کنند، پیش‌آگهی ضعیفی دارند (فصل ۵۵ را ببینید). یک آنزیم سیتوپلاسمی بیان شونده توسط تیموسیت‌های طبیعی ترمینال داکسی‌سیتیدیل ترانسفراز (ترمینال ترانسفراز) است که در بسیاری از مبتلایان ALL نیز بیان می‌شود. سلول‌های T در ALL همچنین مقادیر بالایی از آنزیم آدنوزین دآمیناز (ADA) را بیان می‌کنند. این مطلب سبب شده تا از مهارکنندهٔ ADA، یعنی پنتوستاتین[1] (داکسی‌کوفورمایسین[2]) در درمان چنین سلول‌هایی استفاده شود. تا سال ۱۹۴۸ میانگین مدت بقای چنین بیماران ۳ ماه بود، اما با پیدایش متوتروکسات این مدت افزایش یافت. پس از آن مشخص شد که کورتیکواستروئیدها، ۶- مرکاپتوپورین، سیکلوفسفامید، وین‌کریستین، دانوروبیسین و آسپاراژیناز نیز همگی علیه این بیماری مؤثرند، ترکیبی از وین‌کریستین و پردنیزون به همراه چند داروی دیگر امروزه برای سرکوب کردن بیماری استفاده می‌شود. در بیش از ۹۰٪ بچه‌ها این نوع درمان سبب فروکش‌کردن کامل بیماری به همراه حداقل عوارض می‌شود. به هر حال سلول‌های لوسمیک در حال گردش اغلب به مکان‌های دور از دسترس موجود در مغز و بیضه مهاجرت می‌کنند. اهمیت درمان اینتراتکال پیشگیرانه (پروفیلاکتیک) با متوترکسات برای جلوگیری از لوسمی سیستم عصبی مرکزی (مکانیسم عمده برای عود این بیماری) به خوبی به اثبات رسیده است و به عنوان درمان استاندارد برای بچه‌های مبتلا به ALL پذیرفته شده است.

لوسمی بزرگسالان

لوسمی میلوژن حاد (AML)، شایع‌ترین لوسمی دیده شده در بزرگسالان است. تنها داروی فعال علیه AML، سیتارابین است که برای بازده بهتر در ترکیب با آنتراسیکلین‌ها تجویز می‌شود و در ۷۰ درصد بیماران از عود بیماری جلوگیری می‌کند.

1- Pentostatin
2- Deoxycofrmycin

در حالی که آنتراسایکلین‌های زیادی هستند که می‌توانند به طرزی مؤثر با سیتارابین ترکیب شوند، ایداروبیسین، آنتراسایکلین ارجح هستند.

بیماران اغلب در طول شیمی درمانی به مراقبت‌های حمایتی مانند تزریق پلاکت برای جلوگیری از خونریزی فیلگراستیم[1]، فاکتور تحریک‌کننده کولونی گرانولوسیت، برای کوتاه‌کردن دورهٔ نوتروپنی و آنتی‌بیوتیک برای مبارزه با عفونت‌ها نیاز دارند. بیماران جوان‌تر (در واقع کمتر از ۵۵ سال) که در مرحلهٔ فروکش بیماری هستند و اهداکننده سازگار HLA نیز دارند، برای پیوند آلوژن مغز استخوان مناسب هستند. قبل از فرآیند پیوند، شیمی‌درمانی با دوز بالا و پرتودرمانی کل بدن برای سرکوب سیستم ایمنی انجام می‌شود. این رویکرد درمانی سبب بهبود ۴۰-۳۵٪ بیماران واجد شرایط می‌شود. بیماران بالای ۶۰ سال اصولاً به علت تحمل کمتر به این نوع درمان‌ها و مقاومت کمتر به عفونت پاسخ کمتری به شیمی درمانی دارند.

برای حفظ و نگهداری فروکش بیماری شیمی درمانی نگهدارنده[2] لازم است.

لوسمی میلوژن مزمن (CML)

CML، به دلیل ناهنجاری کروموزومی در سلول بنیادی هماتوپوئتیک اتفاق می‌افتد که در ۹۵-۹۰٪ موارد، جابجایی[3] مساوی بین بازوهای بلند کروموزوم‌های ۹ و ۲۲ t(9:22) مشاهده می‌شود. این جابجایی سبب بیان دائمی انکوپروتئین اتصالی[4] Bcr-AbI با وزن مولکولی ۲۱۰kDa می‌شود. علائم بالینی آن با تعداد سلول‌های سفید خون و سرعت افزایش آنها مرتبط است. بیشتر بیمارانی که تعداد گلبول‌های سفید آنها بیشتر از ۵۰۰۰۰/μL است، باید تحت درمان قرار بگیرند و هدف از درمان کاهش گرانولوسیت‌های خون تا سطح عادی و افزایش میزان هموگلوبین تا حد طبیعی و تخفیف علائم بیماری است. مهارکنندهٔ تیروزین کیناز[5] به نام ایماتینیب به عنوان درمان خط اول استاندارد در بیماران فاز مزمن CML که قبلاً درمان نمی‌شدند، مورد توجه قرار گرفته است. نزدیک به تمام بیماران تحت درمان با این دارو پاسخ هماتولوژیک کاملی نشان می‌دهند و بیش از ۵۰-۴۰ درصد بیماران نیز پاسخ سیتوژنتیک کاملی نشان خواهند داد. همان‌طور که قبلاً نیز گفته شد، این دارو بسیار خوب تحمل می‌شود و تقریباً دارای کمترین میزان عوارض جانبی است. به‌طور اولیه داساتینیب، نیلوتنیب برای بیمارانی که نسبت به ایماتینیب عدم تحمل داشته یا مقاوم هستند، فعالیت بالینی نشان داده‌اند. اما در حال حاضر هر دوی آنها به‌عنوان درمان خط اول فاز مزمن CML مورد استفاده قرار می‌گیرند. به‌علاوه دارای اثر مهارکنندگی تیروزید کینازی نیز هستند. سایر درمان‌ها شامل استفاده از اینترفرون آلفا، بوسولفان، سایر داروهای آلکیلان خوراکی و هیدروکسی اوره است.

لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL)

بیمارانی که در مراحل اولیه (CLL) هستند به طور نسبی پیش‌آگهی خوبی دارند و درمان طول دورهٔ بیماری را تغییر نمی‌دهد، امّا به هر حال در مواردی که بیماری همراه با علائم باشد یا از خطر بالایی برخوردار باشد، درمان توصیه می‌شود.

کلرامبوسیل و سیکلوفسفامید دو آلکیلان پرمصرف برای درمان این بیماری هستند. کلرامبوسیل اغلب همراه با پردنیزون تجویز می‌شود، گرچه شواهد محکمی دال بر پاسخ بهتر یا بقای بیشتر در مقایسه با مصرف این دارو به تنهایی وجود ندارد. در بیشتر موارد این دارو با وین‌کریستین و پردنیزون (COP) یا با همین داروها به علاوهٔ دوکسوروبیسین (CHOP) تجویز می‌شود. بنداموستین جدیدترین عامل آلکیله‌کننده است که برای استفاده در این بیماری به صورت تک‌درمانی یا در ترکیب با پردنیزون مورد تأیید قرار گرفته است. آنالوگ نوکلئوزیدی پورینی، یعنی فلودارابین نیز در درمان CLL مفید است. این دارو می‌تواند به تنهایی یا همراه با سیکلوفسفامید و با میتوگزانتین و دگزامتازون یا همراه با آنتی‌بادی ضد CD20 یعنی **ریتوکسیماب** تجویز شود. درمان CLL با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به‌ویژه در موارد عود یا مقاومت بیماری به دارو بسیار مرسوم شده است. ریتوکسی‌ماب آنتی‌بادی ضد CD20 است که فعالیت بالینی آن در این وضعیت مورد تأیید قرار گرفته است. به نظر می‌رسد آنتی‌بادی کایمری اثرات ضد توموری شیمی درمانی سیتوتوکسیک را افزایش داده و برای حالات مقاوم به شیمی‌درمانی نیز مفید است. اوفاتوموماب یکی آنتی‌بادی IgG1 که به اپی‌توپ CD20 مجزایی در مقایسه با ریتوکسیماب متصل می‌شود. نکته: فعالیت آن علیه تومورهای مقاوم به ریتوکسیماب پابرجاست و برای درمان CLL که به فلوداربین و آلمتوزرماب مقاوم هستند به تائید رسیده است.

1- Filgrastim
2- Consolidation chemotherapy
3- Translocation
4- Fusion
5- Tyrosine Kinase

لنفوم‌های هوچکین و غیرهوچکینی

لنفوم هوچکینی

طی ۴۰ سال گذشته درمان لنفوم هوچکینی دستخوش تحولات گسترده‌ای شده است. این لنفوم در حال حاضر به عنوان نئوپلاسم سلول B شناخته می‌شود که در آن سلول‌های رید ـ اشترنبرگ[1] بدخیم دچار بازآرایی ژنی VH شده‌اند. به‌علاوه در بیش از ۸۰٪ نمونه‌های تومور ژنوم ویروس ابشتین ـ بار مشاهده شده است.

قبل از شروع درمان مشخص برای این بیماری، تعیین کامل مرحلهٔ بیماری (Staging) لازم است. برای بیمارانی که در مرحله I و IIA هستند، رویکرد درمانی کاملاً متفاوت است. ابتدا، تحت یک پرتودرمانی گسترده قرار می‌گیرند. با وجود عوارض ثابت‌شده بلند مدت پرتودرمانی شامل هیپوتیروئیدی و افزایش خطر سرطان‌های ثانویه و بیماری شریان کرونری قلب، تلفیقی از شیمی‌درمانی ترکیبی به همراه پرتودرمانی توصیه می‌شود. درمان اصلی مراحل پیشرفتهٔ III و IV لنفومای هوچکینی، شیمی درمانی MOPP (مکلورتامین، وین‌کریستین، پروکاربازین و پردنیزون) است که در دهه ۱۹۶۰ ابداع شد. این رژیم درمانی در آغاز سبب پاسخ کامل و خوب در ۹۰-۸۰٪ موارد و بهبود در بیش از ۶۰٪ بیماران می‌شود. به تازگی مشخص شده که رژیم محتوی آنتراسیکلین به نام ABVD (دوکسوروبیسین، بلئومایسین وین‌بلاستین و دکاربازین) نسبت به MOPP مؤثرتر با عوارض جانبی کمتر به‌ویژه در مورد بروز ناباروری و سرطان‌های ثانویه است. به‌طور کلی بیماران تحت چهار دوره درمان با ABVD قرار می‌گیرد. در رژیم جایگزینی که استنفورد V[2] نامیده می‌شود، شامل یک دورهٔ ۱۲ هفته‌ای شیمی‌درمانی ترکیبی (دوکسوروبیسین، وین‌بلاستین، مکلورتامین، وین‌کریستین، بلئومایسین، اتوپوزید و پردنیزون) و به دنبال آن پرتودرمانی است.

با این رژیم‌ها در بیش از ۸۰٪ بیماران دچار مراحل پیشرفته لنفوما (مراحل III و IV) که در گذشته درمان نمی‌شدند، سرکوب کامل بیماری به همراه رفع تمام علائم دیده می‌شود. به طور کلی تقریباً در ۶۰-۵۰٪ موارد لنفوم هوچکین درمان می‌شوند.

لنفوم غیرهوچکینی

لنفوم غیرهوچکینی هتروژن بوده و ویژگی‌های بالینی آن با مشخصات هیستوپاتولوژیک و وسعت بیماری مرتبط است. به طور کلی لنفوم‌های ندولی (یا فولیکولی) در مقایسه با لنفوم‌های منتشر با میانگین بقای ۲-۱ ساله، پیش‌آگهی بهتری با متوسط بقای بیش از ۷ سال دارند.

شیمی درمانی ترکیبی، درمان استاندارد برای بیماران مبتلا به لنفوم غیرهوچکینی منتشر محسوب می‌شود. رژیم محتوی آنتراسیکلین CHOP (سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، وین‌کریستین و پردنیزون) بهترین درمان برای شروع است. مطالعات بالینی تصادفی فاز III، در حال حاضر نشان داده که ترکیبی از درمان‌های CHOP و آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CD20 ریتوکسیماب، سبب بهبود میزان پاسخ‌دهی، بقای طولانی و بهتر در مقایسه با شیمی درمانی CHOP به تنهایی می‌شود.

لنفوماهای فولیکولی ندولار، تومورهای نسبتاً کم رشد غیرفعال با درجه پایین هستند که معمولاً در در مرحلهٔ پیشرفته قرار دارند و اغلب محدود به گره‌های لنفی، مغز استخوان و طحال هستند. این نوع از لنفومای غیرهوچکینی وقتی که در درجات بالا شناسایی شوند، غیرقابل درمان بوده و درمان بیشتر باعث تسکین موقتی می‌شود. شواهدی وجود ندارد که نشان دهد درمان فوری با شیمی درمانی ترکیبی، مزایای بالینی بر معاینات منظم و و شروع شیمی درمانی در شروع علائم بیماری داشته باشد.

مالتیپل میلوما

بدخیمی پلاسما سل‌ها است و نوعی بیماری نئوپلاستیک است که از یک سلول بنیادی توموری منشأ می‌گیرد. به علاوه سلول‌های توموری، نشانگر پروتئینی (میلوما ایمونوگلوبولین) تولید می‌کنند که نشان‌دهندهٔ میزان کلی سلول‌های توموری در بدن است. این بیماری در اصل مغز ـ استخوان و خود استخوان را درگیر کرده و سبب دردهای استخوانی، ضایعات لیتیک، شکستگی‌های استخوان و آنمی و همین طور افزایش احتمال بروز عفونت می‌شود.

بیشتر مبتلایان به مولتیپل میلوما در زمان تشخیص علائم بیماری را دارند و نیازمند شیمی درمانی سیتوتوکسیک هستند. درمان ترکیبی داروی آلکیلان ملفالان و پردنیزون (پروتوکل MP) هنوز هم رژیم درمانی استاندارد برای این بیماری است. در حدود ۴۰-۳۰٪ مبتلایان به ترکیب MP پاسخ می‌دهند و متوسط زمان فروکش بیماری در آنها ۲/۵-۲ سال است.

برای بیمارانی که کاندیدای درمان با دوز بالای پیوند سلول

1- Reed-stenberg 2- Stanford V

بنیادی به عنوان درمان اولیه هستند، از مصرف ملفالان و سایر داروهای آلکیلان به علت این که موفقیت برداشت سلول بنیادی تحت تأثیر قرار می‌گیرد، باید خودداری نمود.

تالیدومید[1]، در حال حاضر داروی مؤثری برای درمان بیماری مقاوم یا عود کرده است و در حدود ۳۰٪ بیماران به این درمان پاسخ می‌دهند. به تازگی از تالیدومید در ترکیب با دگزامتازون استفاده شده و در حدود ۶۵٪ موارد پاسخ مشاهده شده است. مطالعات در حال حاضر سعی دارند که به‌طور مستقیم اثر ترکیب وین کریستین، دوکسوروبسین و دگزامتازون (پروتکل VAD) را با ترکیب تالیدومید و دگزامتازون مقایسه کنند. در برخی بیماران به‌ویژه آنهایی که جواب ضعیفی به دارو داده‌اند، تجویز مرتب هفتگی دگزامتازون در تخفیف بیماری مؤثر است. لنالیدومید و پومالیدومید دو آنالوگ تعدیل‌کننده ایمنی (IMiDs) تالیدومید است لنالیدومید در ترکیب با دگزامتازون برای درمان مالتیپل میلوما که حداقل یک درمان اولیه دریافت کردند به تأیید رسیده است. و اطلاعات بالینی نشان می‌دهد که این ترکیب می‌تواند به عنوان درمان خط اول مؤثر باشد. پومالیدومید IMiD اخیر بوده که تأئید را گرفته و بر مقاومت زیادی علیه تالیدومید ایجاد شده، فائق آمده است. عوارض جانبی آن می‌تواند سمیت عصبی ناشی از تالیدومید اشاره کرده که نسبت به پومالیدومید و لنالیدومید بسیار بیشتر دیده می‌شود. بورتزومیب[2] برای درمان مولتیپل میلوما عود کرده یا مقاوم به درمان به تأیید رسیده است. هم‌اکنون به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان درمان خط اول مولتیپل میلوما مورد استفاده قرار می‌گیرد. به نظر می‌رسد که اثرات سیتوتوکسیک این دارو به واسطه مهار 26S پروتئوزوم باشد که سبب خودتنظیمی کاهشی در مسیر سیگنال فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-κB) اعمال می‌شود نکته‌ای که باید در نظر داشت این است که به‌نظر می‌رسد مهار NF-κB حساسیت شیمیایی را بهبود می‌بخشد. بر مبنای این محل تأثیرگذاری، مطالعات بیشتری باید برای بررسی حالت ترکیبی بورتزومیب در رژیم‌های مختلف ترکیبی انجام شود. کارفیلوزومیب یک مهارکننده پروتئوزوم 26S که در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما که حداقل یک درمان اولیه دریافت کردند، به تأیید رسیده است. این درمان اویه می‌تواند بورتزومیب و عوامل تعدیل‌کننده ایمنی باشد. این عوامل بسیار با اهمیت بوده و بر مقاومت ایجاد شده علیه بورتزومیب غلبه می‌کند. مطالعات پیش بالینی و بالینی طیف اثر وسیع آن در بدخیمی‌های هماتولوژیک و تومورهای جامد را بیان می‌کند.

سرطان پستان
مرحله I و II بیماری

تلاش‌های انجام شده برای تشخیص زودهنگام این بیماری (با تشویق افراد به معاینهٔ فردی و همین‌طور مراکز تشخیصی) و به کارگیری رویکردهای متنوع ترکیبی که از شیمی درمانی سیستمیک برای کمک به جراحی و پرتودرمانی استفاده می‌کنند، درمان سرطان اولیه پستان را دچار یک تحول چشمگیر کرده است. زنان در مرحله I بیماری (تومورهای کوچک اولیه و عدم درگیری غدد لنفاوی زیر بغل)، در حال حاضر با جراحی به تنهایی، با ۸۰٪ شانس بهبودی، درمان می‌شوند.

در صورت درگیری گره لنفاوی احتمال عود موضعی و سیستمیک بسیار بیشتر است. بنابراین وضعیت غدد لنفاوی به طور مستقیم نشان‌دهندهٔ میزان خطر میکرومتاستازهای دوردست است. در این شرایط مشخص شده است که شش دوره شیمی درمانی کمکی سیستمیک پس از عمل جراحی با سیکلوفسفامید، متوترکسات و فلوراوراسیل (پروتوکل CMF) یا فلوراوراسیل، دوکسوروبیسین و سیکلوفسفامید (FAC) به‌طور چشمگیری عود بیماری را کم کرده و بقا را طولانی می‌کند. رژیم‌های جایگزین با همان اثرات بالینی، شامل چهار دوره مصرف دوکسوروبیسین و سیکلوفسفامید و شش دوره فلوراوراسیل، اپی‌روبیسین و سیکلوفسفامید (FEC) است. هر یک از این رژیم‌های شیمی درمانی برای مرحله II سرطان پستان با یک تا سه گره لنفی مثبت مفید هستند. زنان با ۴ یا تعداد بیشتری گره لنفی درگیر استفاده کمتری از این نوع شیمی درمانی کمکی می‌برند. بررسی‌های طولانی مدت به خوبی نشان داده‌اند که شیمی درمانی ترکیبی چند دارویی قوی در زنان با گره‌های لنفی درگیر قبل از یائسگی، به طور چشمگیری سبب افزایش بقاء می‌شود. نتایج حاصل از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی به وضوح نشان داده‌اند که افزودن تراستوزوماب[3] (آنتی‌بادی مونوکلونال علیه رسپتور HER-2/neu) به شیمی درمانی کمکی محتوی آنتراسیکلین و تاکسان[4] برای سرطان‌هایی که در آنها HER-2 بیان بالایی دارد می‌تواند سبب از بین‌رفتن بیماری و افزایش بقای کلی شود.

سرطان پستان نخستین نئوپلاسمی بود که مشخص شد به درمان هورمونی پاسخ می‌دهد. تاموکسیفن در زنان یائسه به تنهایی یا همراه با شیمی درمانی سیتوتوکسیک مفید است. در

1- Thalidomide
2- Bortezomib
3- Trastuzumab
4- Taxan

حال حاضر مصرفت تاموکسیفن به مدت ۵ سال به طور مداوم پس از عمل جراحی توصیه می‌شود. و درمان طولانی‌تر آن مزایای بالینی مفید اضافه‌ای در بر نخواهد داشت. زنان یائسه‌ای که تحت درمان ۵ ساله با تاموکسیفن بوده‌اند، پس از آن باید حداقل یک دورهٔ ۲/۵ ساله درمان با یک مهارکنندهٔ آروماتاز مانند آناستروزول (anastrozole) را نیز بگذرانند، اگرچه که طول مدت بهینهٔ این درمان اخیر به خوبی شناخته نشده است. در زنانی که ۳-۲ سال با تاموکسیفن درمان شده‌اند، درمان با مهارکنندهٔ آروماتاز هورمون درمانی با مهارکنندهٔ آروماتاز به مدت کلی ۵ سال توصیه می‌شود (فصل ۴۰ را ببینید).

ثابت شده است که شیمی درمانی کمکی در زنان غیر یائسه و تاموکسی‌فن کمکی برای زنان یائسه برای زنان در مرحله I (گره لنفی مثبت) سرطان پستان مفید است. در حالی که این گروه از بیماران پس از جراحی به تنهایی، کمترین خطر کلی برگشت بیماری (در حدود ۵۰-۳۵٪ در طول ۱۵ سال) را نشان می‌دهند که باز هم این خطر را می‌توان با شیمی درمانی کمکی کاهش داد.

مراحل III و IV بیماری

نحوهٔ درمان سرطان پیشرفته پستان هنوز به عنوان چالشی مهم مطرح است و شیوه‌های درمانی کنونی فقط سبب تخفیف بیماری خواهند شد. شیمی درمانی ترکیبی، درمان اندوکرینی یا تلفیقی از هر دو سبب پاسخ‌دهی در ۵۰-۴۰٪ موارد و فقط ۲۰-۱۰٪ پاسخ کامل می‌شود. سرطان‌های بیان‌کنندهٔ گیرنده‌های استروژنی (ER) یا پروژسترونی (PR)، همان حساسیت‌های هورمونی بافت طبیعی پستان یعنی تحریک رشد در اثر هورمون‌های تخمدان، آدرنال و هیپوفیز را دارند. بیمارانی که با مهار هورمونی بهبود می‌یابند نیز به تاموکسیفن پاسخ می‌دهند. مهارکننده‌های آروماتاز، آناستروزول و لتروزول در حال حاضر به عنوان درمان خط اول در سرطان‌های پیشرفته هورمون ـ گیرنده مثبت تأیید شده‌اند. علاوه بر این داروها، اگزمستان به عنوان درمان خط دوم به دنبال تاموکسیفن پیشنهاد می‌شود.

در بیمارانی که سیستم احشایی آنها از جمله ریه، کبد یا مغز هم درگیر شده یا افرادی که بیماری به سرعت در آنها پیشرفت کرده به ندرت هورمون درمانی مفید خواهد بود و برای آنها شیمی درمانی سیستمیک اولیه توصیه می‌شود. در ۳۰-۲۵٪ سرطان‌های با تومور بیان‌کنندهٔ گیرنده سطحی HER2/neu، آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی ضد آن یعنی تراستوزوماب به تنهایی یا همراه با شیمی درمانی سیتوتوکسیک مفید است.

در حدود ۶۰-۵۰٪ بیماران متاستاتیک به شیمی درمانی اولیه پاسخ می‌دهند. طیف وسیعی از داروهای ضد سرطان برای این نوع بیماری، شامل آنتراسیکلین‌ها (دوکسوروبیسین، میتوگزانترون، و اپی‌روبیسین) و تاکسان‌ها (دوستاکسل، پاکلی تاکسل و پاکلی تاکسل متصل به آلبومین)، به همراه مهارکننده میکروتوبول‌ها (اکساپیلون)، ناولبین، کپسیتابین و جم‌سیتابین، سیکلوفسفامید، متوترکسات و سیس‌پلاتین هستند. آنتراکسیلین‌ها و تاکسان‌ها فعال‌ترین داروهای سیتوتوکسیک هستند. شیمی درمانی ترکیبی، سرکوب قوی‌تر و طولانی مدت‌تری را در بیش از ۸۰-۵۰٪ بیماران ایجاد می‌کند و رژیم‌های محتوی آنتراسیکلین در حال حاضر درمان خط اول استاندارد برای این بیماری‌ها هستند. با بیشتر رژیم‌های ترکیبی درمان‌های نسبی در طول مدت ۱۰ ماه و سرکوب‌های نسبی با طول مدت متوسط حدود ۱۵ ماه حاصل می‌شود. متأسفانه فقط در ۲۰-۱۰٪ بیماران با هر کدام از این رژیم‌ها، بیماری به طور کامل سرکوب می‌شود که اغلب نیز خیلی دوام نمی‌آورد.

سرطان پروستات

سرطان پروستات دومین سرطانی است که معلوم شد به درمان‌های هورمونی پاسخ می‌دهد. درمان انتخابی نوع پیشرفتهٔ آن مهار تولید تستوسترون در بیضه‌ها با عقیم‌کردن شیمیایی یا جراحی است. برداشتن دوطرفهٔ بیضه‌ها[1] یا استروژن درمانی با دی اتیل استیل بسترول در گذشته درمان خط اول این بیماری بود. گرچه در حال حاضر، استفاده از آگونیست‌های هورمون مهارکننده هورمون لوتئینیزان (LHRH) شامل **لپرولید**[2] و **گوسترلین**[3] به تنهایی یا همراه با یک ضد آندروژن (مانند **فلوتامید**[4] و **بیکالوتامید**[5] یا **نیلوتامید**[6]) رویکرد درمانی برگزیده است. به نظر می‌رسد استفاده همزمان از آگونیست‌های LHRH و داروهای ضد آندروژن در ترکیب با هم، مزیتی نسبت به درمان منفرد با هر یک از اینها نداشته باشد. آبیراترون یک مهارکننده سنتز استروئید می‌باشد (فصل ۳۹ را ببینید). درمان هورمونی در ۸۰-۷۰٪ بیماران سبب بهبود علائم به‌ویژه درد استخوان می‌شود و می‌تواند به طور چشمگیری سطح آنتی‌ژن مخصوص پروستات (PSA) را کاهش دهد که امروزه پذیرفته‌شده‌ترین نشانگر برای ارزیابی میزان پاسخ‌دهی به درمان است. گرچه درمان‌های اولیه هورمونی می‌توانند تا حداکثر ۲ سال

1- Orchiectomy
2- Leuprolide
3- Gosterline
4- Flutamide
5- Bicalcutamide
6- Nilutamide

باعث کنترل علائم بیماری شوند، ولی در بیشتر بیماران بیماری پیشرفت می‌کند. درمان‌های هورمونی خط دوم شامل آمینوگلوتتیماید، به اضافه هیدروکورتیزون، داروی ضدقارچی کتوکونازول به اضافه هیدروکورتیزون یا هیدروکورتیزون به تنهایی است.

متاسفانه تقریباً تمام بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته پروستات به هورمون درمانی مقاوم می‌شوند. رژیم درمانی شامل میتوگزانترون و پردنیزون در درمان سرطان پروستات مقاوم به هورمون درمانی به تأیید رسیده است. این رژیم درمانی سبب تسکین درد استخوان در این افراد می‌شود. استراموستین[1] داروی ضد میکروتوبولی است که تقریباً به تنهایی در ۲۰٪ موارد پاسخ مؤثر ایجاد می‌کند و اگر در ترکیب با اتوپوساید یا یک تاکسون از قبیل دوستاکسول یا پاکلی‌تاکسل استفاده شود، میزان پاسخ به بیش از دو برابر (حدود ۵۰-۴۰٪) می‌رسد. به تازگی مشخص شده که ترکیب دوستاکسل و پردنیزون در مقایسه با رژیم میتوگزانترون ـ پردنیزون مفیدتر است و در حال حاضر استاندارد درمانی در سرطان پروستات مقاوم به هورمون محسوب می‌شود.

سرطان‌های گوارشی

سرطان کولورکتال (CRC) شایع‌ترین نوع بدخیمی‌های گوارشی است. هر ساله در ایالات متحده حدود ۱۵۰۰۰۰ مورد جدید شناسایی می‌شود که این رقم برای کل دنیا حدود یک میلیون نفر است. در زمان مراجعه اولیه، تنها حدود ۴۵-۴۰٪ موارد با جراحی قابل درمان است. بیمارانی که در مرحله II و III بیماری هستند تحت شیمی درمانی کمکی با رژیم با پایه اکسالیپلاتین در ترکیب با 5-FU به همراه لکوورین (FLOX یا FOLFOX) یاکپسیتابین خوراکی (XELOX) قرار می‌گیرند که بیشتر تا حداکثر ۸-۶ ماه پس از جراحی ادامه دارد. درمان با این رژیم ترکیبی میزان عود بیماری را پس از عمل جراحی در حدود ۳۵٪ کاهش داده و کاملاً سبب بهبود میزان بقاء این بیماران در مقایسه با جراحی تنها می‌شود.

پیشرفت‌های قابل توجهی در عرض ۱۰ سال گذشته در رابطه با درمان CRC پیشرفته متاستاتیک، انجام شده است. ۴ عامل سیتوتوکسیک فعال وجود دارد که 5FU، فلوروپیریمیدین کاپسیتابین خوراکی، اگزالی‌پلاتین، و ایرینوتکان؛ و ۵ عامل فعال بیولوژیک ـ آنتی‌بادی ضد VEGF بوازیسوماب و آنتی‌بادی‌های ضد EGFR ستوکسی‌ماب و پانیتوموناب پروتئین الحاقی زیو-آفلیبرپست که VEFG-A و VEGF-B و PLGF را هدف قرار می‌دهد. مولکول کوچک و یک مهارکننده TKL روگورافینیب به‌طور کلی، یک فلوروپیریمدین و یا یک 5-FU داخل وریدی یا کاپسیتابین خوراکی به عنوان مبنای اصلی رژیم‌های شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک عمل می‌کنند. مطالعات بالینی اخیر نشان داده‌اند. در تومورهای نوع V-Ki-ras2 kirsten که حاوی هومولومری KRAS هستند. رژیم‌های FOLFIRI/FOLFOX در ترکیب با آنتی‌بادی ضد VEGF (بواسیزوماب) یا آنتی‌بادی ضد EGFR (ستوکزیماب)، سبب بهبود چشمگیر اثر بالینی بدون بدترشدن عوارض معمول قابل مشاهده در شیمی‌درمانی‌ها می‌شود. برای دستیابی به بیشترین فایده، بیماران باید با هر کدام از این عوامل فعال در زنجیره مراقبت مستمر درمان شوند. با استفاده از این استراتژی، متوسط عمر باقیمانده در محدوده ۲۸-۲۴ ماه قرار داشته، و در برخی موارد، تا سه سال ادامه می‌یابد.

بروز سرطان‌های معده، حنجره و پانکراس نسبت به سرطان کولورکتال (CRC) تا حدی کمتر است، امّا سرعت پیشرفت آنها بیشتر می‌باشد که منجر به بروز علایم مرتبط با تومور شدیدتر می‌شود. در بیشتر موارد این سرطان‌های به‌طور کامل با جراحی قابل برداشته‌شدن نیستند و در بیشتر بیماران نیز در زمان اولین تشخیص، متاستاز موضعی یا پیشرفته دیده می‌شود. شیمی درمانی با پایه 5-FU (با استفاده از 5-FU وریدی یا کپسیتابین خوراکی) رویکرد اصلی برای سرطان‌های حنجره است. علاوه بر آن اثر بالینی رژیم‌هایی با پایه سیس‌پلاتین در ترکیب با ایرینوتکان یا یکی از تاکسان‌ها، پاکلی‌تاکسل یا دوستاکسل، نیز مشاهده شده است. میزان پاسخ‌دهی نیز در محدودهٔ ۵۰-۴۰ درصد گزارش شده است. مطالعات اخیر نشان داده است که افزایش عوامل بیولوژیک نظیر تراستوزوماب به رژیم‌های شیمی‌درمانی حاوی سیس‌پلاتین فواید بالینی بسیار زیادی در سرطان گوارشی افرادی دارد که گیرنده‌های HER-2/neu آنها دچار بیان بیش از حد شده است. به‌علاوه رویکردهای استفاده از درمان‌های کمکی جدید به همراه شیمی‌درمانی و پرتودرمانی قبل از انجام جراحی به نظر می‌رسد در برخی بیماران مفید باشد. گرچه جمسیتابین به صورت تک دارویی در سرطان پانکراس متاستازی تجویز می‌شود، اما میزان کلی پاسخ به آن کمتر از ۱۰ درصد بوده و بروز پاسخ‌دهی کامل نیز بسیار نادر است. در حال حاضر تلاش می‌شود تا از جمسیتابین در رژیم‌های ترکیبی مختلف استفاده شود و نیز داروهای جدیدی که هدف آنها مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در پیشرفت سرطان پانکراس است،

1- Estramustine

کشف شوند. یکی از این داروها مولکول مهارکنندهٔ کوچکی به نام **ارلوتینیب**[1] است که هدف آن تیروزین کیناز وابسته به EGFR است. این دارو به تازگی برای استفادهٔ ترکیبی با جمسیتابین در سرطان‌های پانکراسی متاستازی موضعی یا پیشرفته تأیید شده است. گرچه بهبودی که از نظر بالینی سودمند نشان داده شده باشد، مختصر بوده است. همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد مصرف همزان جمیستابین یا 5-Fu / لکوورین در بیمارانی که دچار سرطان پانکراس در مراحل اولیه بوده و جراحی موفقیت‌آمیز برداشت پانکراس را انجام داده‌اند، بسیار مفید است.

سرطان ریه

سرطان ریه از لحاظ هیستوپاتولوژی به دو زیر گروه سلول کوچک و غیر سلول کوچک[2] کوچک تقسیم می‌شود. سرطان ریه غیر سلول کوچک (NSCLC)، در حدود ۸۰-۷۵٪ کل موارد سرطان ریه را تشکیل می‌دهد و شامل آدنوکارسینوما و سرطان سلول سنگفرشی و سرطان سلول بزرگ است، در حالی که سرطان ریه سلول کوچک (SCLC)، ۲۵-۲۰٪ باقی‌مانده را شامل می‌شود. معمولاً NSCLC در زمان تشخیص در مرحلهٔ پیشرفته و متاستازی است، پیش‌آگهی آن بسیار ضعیف و متوسط بقای آن در حدود ۸ ماه است. واضح است که جلوگیری از بیماری (در اصل از طریق اجتناب از مصرف سیگار) و تشخیص زودهنگام آن، مهم‌ترین راه کنترل آن می‌باشد. علاوه بر اینها، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که شیمی درمانی کمکی با پایهٔ پلاتینوم، سبب بهبود بقای بیماران مبتلا به مراحل IB، II و IIIA می‌شود. گرچه بیشتر در زمان تشخیص موارد متاستازهای دوردست دیده می‌شود. در موارد خاص، پرتودرمانی می‌تواند سبب تسکین درد، تخفیف انسداد مجاری هوا یا خونریزی شود و نیز برای بیمارانی که وضعیت بیماری آنها اجازه درمان‌های تهاجمی‌تر را نمی‌دهد، مفید می‌باشد.

در موارد پیشرفته بیماری، شیمی‌درمانی سیستمیک تسکینی عموماً توصیه می‌شود. به‌نظر می‌رسد رژیم‌های ترکیبی که شامل عوامل پلاتینوم (پلاتینوم دوگانه)، نسبت به دوگانه‌های غیرپلاتینی ارجح‌تر بوده و سیس‌پلاتین و به همراه کاربوپلاتین عوامل پلاتینی مناسبی برای چنین رژیم‌هایی هستند. به‌عنوان داروی ثانویه پاکلیتاکسل و وینورلبین به‌نظر می‌رسد بدون در نظر گرفتن نوع بافت تأثیر گذارند در حالی‌که پمترکسد به‌عنوان یک آنتی‌فولات برای سرطان سلول‌های غیرسنگفرشی و جمسیتابین برای سرطان سلول‌های سنگفرشی به‌کار می‌رود. در این زمان جهت بیمارانی که وضعیت جسمی مناسبی دارند و کسانی که به سرطان غیر سلول سنگفرشی مبتلا هستند، ترکیب آنتی‌بادی ضد VEGF (بواسیزوماب) با کاربوپلاتین و پاکلی‌تاکسل درمان انتخابی محسوب می‌شود. بیمارانی که کاندیدای مناسبی برای درمان بابواسیزوماب نیستند و یا بیمارانی که مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی هستند. یک رژیم شیمی درمانی با پایهٔ پلاتینوم در ترکیب با آنتی‌بادی ضد EGFR (ستوکزیماب) گزینه مناسبی می‌باشد. اما رژیم‌های غیرپلاتینوم نیز می‌تواند استراتژی مناسبی باشد. درمان نگهدارنده شیمی‌درمانی با استفاده از پمترکسد هم‌اکنون در بیمارانی که مبتلا به بیماری NSCLC غیرسنگفرشی بوده و بیماری آنها پس از چهار دوره از مصرف پلاتینیوم به‌عنوان شیمی درمانی خط اول پیشرفت نکرده باشد، به‌کار می‌رود. در نهایت درمان خط اول با مهارکننده تیروزین کیناز نظیر ارلوتینیب یا جفیتینب به‌طور معنی‌داری علایم بیماران مبتلا به NSCLC با جهش‌های حساس به EGFR را بهبود می‌بخشند.

سرطان ریه سلول کوچک تهاجمی‌ترین نوع سرطان ریه است و رژیم‌های ترکیبی شیمی درمانی با پایهٔ پلاتینوم که شامل سیس‌پلاتین و اتوپوساید یا سیس پلاتین و ایرینوتکان هستند، نیز بسیار حساس است. زمانی که بیماری در مراحل ابتدایی شناسایی شود، به طور بالقوه قابل درمان با ترکیبی از شیمی درمانی و پرتودرمانی خواهد بود. متأسفانه مقاومت دارویی به‌طور ناگهانی در تمام بیماران مبتلا به بیماری‌های بسیار گسترده رخ می‌دهد. توپوتکان[3] (مهارکنندهٔ توپوایزومراز I) به عنوان داروی تک درمانی (مونوتراپی) خط دوم در کسانی که رژیم با پایه پلاتینوم در آنها مؤثر نباشد، کاربرد دارد.

سرطان تخمدان

در بیشتر بیماران، این سرطان مخفی باقی می‌ماند و تنها پس از متاستاز به حفره صفاق علائم آن بروز می‌کند و در این مرحله اغلب به صورت آسیت‌های بدخیم ظاهر می‌شود. تشخیص مرحله دقیق بیماری از راه لاپراسکوپی، اولتراسوند و سی‌تی‌اسکن بسیار حائز اهمیت است. در مرحله I بیماری، پرتودرمانی کل شکم مفید است و البته شیمی درمانی ترکیبی با سیس‌پلاتین و سیکلوفسفامید نیز علاوه بر آن می‌تواند مفید باشد.

1- Erlotinib
2- Small cell, non-small cell
3- Topotecan

شیمی‌درمانی ترکیبی، رویکرد درمانی استاندارد برای مراحل III و IV بیماری است. مطالعات بالینی تصادفی نشان داده‌اند که ترکیب پاکلی‌تاکسل با سیس‌پلاتین در مقایسه با استاندارد ترکیبی قبلی (سیس‌پلاتین به اضافه سیکلوفسفامید) سبب بهبود میزان بقاء می‌شود. به تازگی نیز کاربوپلاتین به اضافه پاکلی‌تاکسل به درمان انتخابی تبدیل شده است. در موارد عود، مِهارکنندهٔ توپوایزومراز I (توپوتکان)، داروی آلکیله‌کننده آلترتامین[1] و دوکسی‌روبیسین لیپوزومی به صورت درمان تک‌دارویی استفاده می‌شوند.

سرطان بیضه

پیدایش شیمی درمانی ترکیبی با پایهٔ پلاتینوم تحول عظیمی در درمان سرطان پیشرفته بیضه ایجاد کرده است. در حال حاضر، برای مراحل IIC و III سرطان بیضه سمینومی و غیرسمینومی از شیمی درمانی استفاده می‌شود. بیش از ۹۰٪ بیماران به شیمی درمانی پاسخ می‌دهند و بسته به وسعت و شدت بیماری، سرکوب کامل بیماری در بیش از ۸۰-۷۰ درصد موارد مشاهده می‌شود. بیش از ۵۰٪ بیماران با شیمی‌درمانی به‌طور کامل معالجه شده و بیماری آنها پسرفت می‌کند. در بیماران با خطر کم بیماری، سه دوره سیس‌پلاتین، اتوپوساید و بلئومایسین (پروتکل PEB) یا چهار دوره سیس‌پلاتین و اتوپوساید تجویز می‌شود که هر دو اثرات کاملاً مشابهی دارند. در بیمارانی که خطر بالایی دارند ترکیبی از سیس‌پلاتین اتوپوساید و ایفوسفامید می‌تواند همانند اتوپوساید و بلئومایسین با دوز بالای سیس‌پلاتین، کارایی داشته باشد.

ملانومای بدخیم

ملانومای بدخیم با درمان جراحی هنگامی که بصورت موضعی باشد قابل درمان است (فصل ۶۱ را ببینید) به هر حال به محض بروز متاستاز یکی از سخت‌ترین سرطان‌هایی است که درمان می‌شود زیرا بروز مقاومت در آن زیاد می‌شود. در حالیکه دکارابازین، تموزولامید و سیس‌پلاتین اصلی‌ترین داروهای مورد کاربرد در این بیماری است. اما به هر حال پاسخ به این داروها همچنان پائین است. عوامل بیولوژیک شامل اینترفرون α- و اینترلوکین -۲ (Il-2) فعالیت بیشتری نسبت به عوامل سیتوتوکسیک داشته و درمان با دوزهای زیاد IL-2 منجر به بهبود آن می‌شود. ایپلیموماب اصلی‌ترین عامل بیولوژیک که جهت درمان ملانومای متاستاتیک کاربرد دارد. این مولکول به لنفوسیت T سیتوتوکسیک ناشی از آنتی‌ژن ۴ (CTLA-4) که در سطح سلول‌های CD8,CD41 بیان می‌شوند متصل می‌شود. CTLA-4 به صورت طبیعی به عنوان یک عامل ضد تومور سلول T عمل می‌کند. اتصال ایپلیموماب سبب مهار تداخل بین CTLA-4 و لیگاند هدف آن CD80/CD86 و بنابراین افزایش پاسخ ایمنی سلول‌های T می‌شود. پاسخ‌های تأثیرگذار در تعداد کمی از بیماران دیده شده است. این دارو به شدت سمی است. مطالعات در حالت بروموترکیب IL-2 به علاوه اپیلیموماب و ترکیب آن با رژیم‌های حاوی اپیلیموماب و سایر تعدیل‌کننده‌های ایمنی نظیر مهارکننده‌های گیرنده مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (PD-1) و لگیاند آن‌ها (PD-L1) می‌باشد.

موتاسیون BRAF: V600E در تعداد زیادی از ملانوماها مشاهده شده است این موتاسیون سبب فعالیت دائمی BRAF کینازها می‌شود. که نهایتاً منجر به فعال شدن مسیرهای درگیر درد شد سلولی و تکثیر آن می‌شود. از سال ۲۰۱۱ دو مولکول خوراکی و بسیار انتخابی BRAF: V600E در درمان ملانوما متاستاتیک (و مورافینیب و دابرافینیب) به تأثیر است. مطالعات در حال انجام بر روی تعیین فعالیت عوامل سیتوتوکیک و بیولوژیک برای درمان ملانومای متاستاتیک و نقش بالقوه آنها در درمان‌های جدید ملانوما است.

یک داروی جدید ترامتینیب برای درمان بیمارانی مبتلا به ملانومای متاستاتیک که تومور آن‌ها BRAF: V600E یا موتاسیون V600K است، مصرف می‌شود. این مولکول‌های کوچک به عنوان مهارکننده‌های کیناز و تنظیم شونده با میتوژن فعال‌شونده با سیگنال خارج سلولی، عمل می‌کند. این دارو به عنوان درمان تک دارویی در کارآزمایی بالینی در حال حاضر فعالیت بیش از حد آن‌ها در ترکیب با مهارکننده‌های BRAF نشان می‌دهد.

تومورهای مغزی

بطور کلی شیمی درمانی محدودیت‌های خاص خود را در درمان گلیومای بدخیم دارد. با توجه به توانایی نیتروزاوره‌ها در عبور از سد خونی - مغزی، این داروها اصلی‌ترین عوامل مؤثر در کنترل این بیماری بوده‌اند. کارموستین (BCNU) به عنوان عامل منفرد و لوموستین (CCNU) به عنوان درمان ترکیبی با پروکاربازین و وین‌کریستین (رژیم PCV) کاربرد دارد. علاوه بر آن عامل

1- Altretamine

آلکیله‌کننده جدید تموزولامید هنگام ترکیب با رادیوتراپی و همچنین در بیمارانی که به تازگی تشخیص گلیوبلاستوم مولتی‌فورم (GBM) داده شده یا بیماری راجعه دارند کاربرد دارد. و هیستوپاتولوژی اولیگودندروگلیومای نشان داد، که به طور ویژه‌ای حساس به مواد شیمیایی بوده و لذا رژیم ترکیب PCV درمان انتخابی برای آنان خواهد بود. در حال حاضر مشخص شده که بواسیزوماب به عنوان آنتی‌بادی ضد VEGF به تنهایی یا در ترکیب با سایر عوامل شیمی‌درمانی فعالیت بسیار زیادی علیه GBM در بالغین خواهد داشت. بواسیزوماب در حال حاضر به عنوان درمانی منفرد GBM در بالغین و موارد پیشرفت بیماری به دنبال داروها شیمی‌درمانی خط اول کاربرد دارد.

بدخیمی‌های ثانویه و شیمی‌درمانی سرطان

ظهور بدخیمی‌های ثانویه از عوارض تاخیری داروهای آلکیله‌کننده و اتوپوساید اپیپودوفیلوتوکسین (V) است. شایع‌ترین بدخیمی ثانویه، لوسمی میلوژن حاد (AML) است. در بیش از ۱۵٪ مبتلایان به لنفومای هوچکین که تحت درمان با پرتودرمانی همراه با شیمی‌درمانی MOPP بوده‌اند و نیز در افراد مبتلا به مبتلا به مولتیپل میلوما، کارسینوم تخمدان یا کارسینوم پستان که تحت درمان با ملفالان[1] بوده‌اند، AML مشاهده شده است. افزایش خطر بروز AML در ۴-۲ سال اول پس از شیمی درمانی زیاد است و در سال‌های ۵ و ۹ به حداکثر می‌رسد. با پیشرفت میزان اثرات بالینی رژیم‌های شیمی‌درمانی ترکیبی مختلف، طول مدت بقاء افزایش پیدا کرده و در برخی موارد خود سرطان اصلی نیز به طور سریع درمان شده است و همین امر باعث شده است تا جلوگیری از سرطان‌های ثانویه که بقاء طولانی مدت بیمار را تهدید می‌کنند، اهمیت بیشتری پیدا کند. در حال حاضر شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد، داروهای آلکیله‌کننده خاصی (مانند سیکلوفسفامید) نسبت به بقیه (مانند ملفالان) اثرات کارسینوژنیک کمتری دارند. بدخیمی‌های ثانویه دیگر به خوبی تشریح شده‌اند، شامل لنفوم غیرهوچکین و سرطان مثانه که دومی به بیشترین شکل بارز همراه با درمان سیکلوفسفامید دیده می‌شود.

پاسخ مطالعه مورد

میزان زنده ماندن ۵ ساله برای بیماری با CRC با خطر زیاد مرحله III در حدود ۳۰-۲۵٪ است. با توجه به اینکه این بیمار هیچگونه علایمی بعد از جراحی نداشته و به بیماری‌های دیگر نیز مبتلا نیست بنابراین می‌توان در وی از شیمی‌درمانی تهاجمی ترکیبی با چند دارو استفاده نمود. شیمی‌درمانی ترکیبی معمولاً ۶-۴ هفته پس از جراحی آغاز شده تا زمان کافی برای بهبود فراهم شد.

توصیه رایج تجویز ۶ ماهه از اگزالیپلاتین و همچنین انفوزیون 5-FU، کاپسیتابین خوراکی فلوروپیریمیدین در ترکیب اگزالیپلاتین است. بیماران مبتلا به نقص کامل و یا ناقص در آنزیم دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) افزایش بروز سمیت حاد به فلوروپیریمیدین به‌صورت سرکوب مغز استخوان، سمیت گوارشی و سمیت عضلانی بروز می‌کند. جهش در DPD را می‌توان از راه سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی تشخیص داد. نزدیک به ۵۰٪ بیماران که دچار سمیت با 5-FU می‌شوند. جهش مشخصی در ژن DPD ندارند. به‌علاوه چنین جهش‌هایی سبب کاهش بیان پروتئین DPD یا تغییر فعالیت آنزیمی می‌شود، به همین دلیل آزمون ژنتیکی در حال حاضر به عنوان بخشی از برنامه درمانی مورد اجرا برای این فرد توصیه نمی‌شود. در حال حاضر یک روش ارزیابی ایمینواسی وجود دارد که می‌تواند سطح 5-FU در خون محیطی اندازه‌گیری کرده و به دوزبندی 5-FU در بیماران با نقص DPD کمک کند.

PREPARATIONS AVAILABLE

The reader is referred to the Internet and manufacturers' literature for the most recent information on preparations available.

1- Melphalan

فصل

۵۵ ایمونوفارماکولوژی

مطالعه مورد

زنی ۳۰ ساله، یک کودک زنده دارد که ۶ ساله است. فرزند او و شوهرش Rh مثبت بوده و او $Rh_0(D)$ و D^u منفی است. او در حال حاضر در نهمین ماه بارداری است و در اتاق زایمان انقباضات مکرر دارد. آنتی‌بادی Rh وی که در طی بارداری گرفته شده بود، منفی بود. چه درمان ایمنی برای این بیمار مناسب است؟ کی و چطور باید این درمان به‌کار گرفته شود؟

داروهای سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی نقش مهمی در جلوگیری از رد اعضا یا بافت‌های پیوند شده و نیز در درمان بیماری‌های خاصی که منشا آنها اختلال در تنظیم سیستم ایمنی است، ایفا می‌کنند. با وجود این که جزئیات مکانیسم‌های عمل تعدادی از این داروها هنوز مبهم است، اما شناخت عناصر سیستم ایمنی می‌تواند به درک روش اثر این عوامل کمک کند. داروهایی که پاسخ‌های سیستم ایمنی را تقویت می‌کنند یا به‌طور انتخابی تعادل اجزای مختلف این سیستم را تغییر می‌دهند، در حال حاضر به ابزاری قدرتمند برای کنترل بیماری‌های خاصی از قبیل سرطان، ایدز و بیماری‌های خودایمن یا التهابی تبدیل شده‌اند. تعداد رو به افزایشی از شرایط دیگر نیز (عفونت‌ها، بیماری‌های قلبی عروقی، پیوند اعضا) می‌توانند نامزد این گونه دخالت‌های ایمونولوژیکی باشند.

■ اجزای سیستم ایمنی

پاسخ‌های ایمنی طبیعی

وظیفهٔ سیستم ایمنی، محافظت از میزبان در مقابل پاتوژن‌ها و برطرف‌کردن بیماری است. این سیستم در بهترین وضعیت عملکرد خود می‌بایست با ظرافت بسیار، پاسخگوی پاتوژن‌های مهاجم باشد و در عین حال بتواند آنتی‌ژن‌های خودی که نسبت به آنها تحمل پیدا کرده را نیز بشناسد. حفاظت از موجود در برابر عفونت و بیماری نتیجهٔ تلاش‌های هماهنگ دو سیستم ایمنی ذاتی و انطباقی است.

سیستم ایمنی ذاتی

این سیستم خط اول دفاعی علیه پاتوژن‌های مهاجم مانند باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها، انگل‌ها است و شامل اجزای مکانیکی بیوشیمیایی اجزای سلولی است. اجزای مکانیکی شامل پوست/ اپیدرم و مخاط اجزا، بیوشیمیایی شامل پپتیدهای آنتی‌میکروبیال و پروتئین‌ها (برای مثال دیفنسین) و اجزای آنزیمی (برای مثال لیزوزیم، اسید هیدرولاز) اینترفرون، pH اسیدی و رادیکال‌های آزاد (شامل پراکسید هیدروژن و آنیون سوپراکسید) است. اجزا سلولی شامل (نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های کشنده طبیعی و سلول‌های کشنده T طبیعی است. برخلاف سیستم ایمنی انطباقی، سیستم ایمنی ذاتی پیش از عفونت حضور داشته و با تکرار عفونت افزایش نمی‌یابد و به‌طور برای آنتی‌ژن به‌طور اختصاصی عمل نمی‌کند. یک پوست یا مخاط سالم نخستین سد دفاعی در مقابل عفونت محسوب می‌شود. هنگامی که این سد شکسته شود، یک پاسخ ایمنی ذاتی که التهاب نامیده می‌شود تشکیل شده که نهایتاً سبب تخریب پاتوژن‌ها می‌شود. فرآیند تخریب پاتوژن می‌تواند برابر مثال بالا اجزای بیوشیمیایی دفاعی مانند لیزوزیم (که پیوندهای پپتیدوگلیکانی حفاظتی دیوارهٔ سلول را می‌شکنند) و عناصر سیستم کمپلمان فعال شده که در طحال ساخته شده‌اند، انجام می‌شود. اجزای سیستم کمپلمان (شکل ۱-۵۵) با عمل به‌عنوان اپسونین[1] (C3b) و جذب‌کننده‌های شیمیایی[2] (C3a,C5a)، با

1- Opsonin
2- Chemoatractants

مخففها

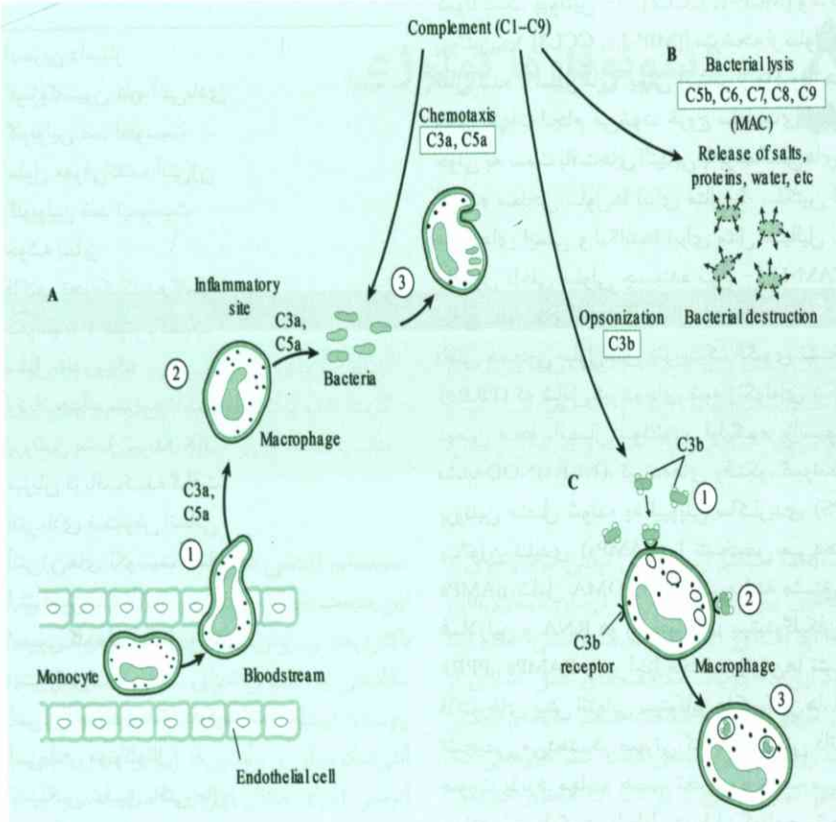
ADA	آدنوزین دآمیناز
ADC	کونژوگاسیون دارو آنتی‌بادی
ALG	گلوبولین ضد لنفوسیت
APC	سلول معرفی‌کننده آنتی‌ژن
ATG	گلوبولین ضد تیموسیت
CD	خوشه تمایز
CSF	فاکتور تحریک‌کننده کلونی
CTL	لنفوسیت T سیتوتوکسیک
DC	سلول دندریتیک
DTH	ازدیاد حساسیت نوع تأخیری
FKBP	پروتئین متصل‌شونده FK
GVH	میزبان دریافت‌کننده گرافت
HAMA	آنتی‌بادی ضدموش انسانی
HLA	آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی
IFN	اینترفرون
IGIV	ایمیون گلوبولین داخل وریدی
IL	اینترلوکین
LFA	آنتی‌ژن همراه عملکرد لوکوسیت
MAB	آنتی‌بادی مونوکلونال
MHC	کمپلکس تطبیق بافتی ماژور
NK cell	سلول کشنده طبیعی
SCID	بیماری نقص ایمنی ترکیبی شدید
TCR	گیرنده سلول T
TGF-β	فاکتور رشد تغییر شکل بتا
Th1, Th2	سلول کمکی T نوع ۱ و ۲
TNF	فاکتور نکروز تومور

کشاندن سلول‌های ایمنی از خون به محل‌های التهاب سبب تقویت فاگوسیتوز در نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌شوند. فعال‌سازی سیستم کمپلمان سرانجام منجر به لیز پاتوژن از راه تولید کمپلکس حملهٔ غشایی[1] می‌شود. این کمپلکس با ایجاد سوراخ در غشا پاتوژن سبب نشت اجزاء سلولی به بیرون و کشته شدن آن می‌شود.

در طول پاسخ التهابی به عفونت، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها از جریان خون محیطی وارد بافت‌ها می‌شوند. انتقال این سلول‌ها به واسطهٔ عمل **سیتوکین‌های جذب‌کنندهٔ شیمیایی (کموکاین‌ها)** (مانند اینترلوکین -۸ [IL-8; CXCL8]، ماکروفاژ کموتاکتیک پروتئین -۱[2] [MCP-1; CCL2] و ماکروفاژ التهابی پروتئین -۱ [MIP-1α; CCL3]) مترشحه از سلول‌های اندوتلیال فعال شده و سلول‌های ایمنی (بیشتر از ماکروفاژهای بافتی) در محل التهاب انجام می‌شود. خروج سلول‌های ایمنی از عروق خونی به سمت بافت‌های التهابی با برهمکنش‌های چسبنده بین گیرنده سطحی سلول‌ها (برای مثال L- سلکتین اینتگرین) در سلول‌های ایمنی و لیگاندها (برای مثال سیالیل ـ لوسئین X، مولکول داخلی سلولی چسبنده نوع -۱ [ICAM-1]) بر روی سطح سلول‌های آندوتلیال فعال شده، انجام می‌شود. ماکروفاژ بافتی همچون سلول‌های دندریتیک الگوی تشخیص گیرنده (PRRs) که شامل گیرنده‌های شبه زنگوله‌ای شکل (TLRs)، دومین محل اتصال نوکلئوتید اولیگومریزاسیون یا گیرنده مشابهNOD(NLRs)، گیرنده‌های رفتگر، گیرنده‌های مانوز و پروتئین متصل شونده به لیپوپلی ساکاریدی (LPS) که اجزا پاتوژن کلیدی (PAMPs) را تشخیص می‌دهند. مثال‌های pAMPs شامل CPG, DMA غیرمیلینه مشتق از میکروب، فلاژلین و RNA دو زنجیره‌ای، پپتیدوگلیکان و LPSاست، PPRs، PAMPs را در اجزا مختلف پاتوژن‌ها تشخیص داده و فاکتورهای پیش التهابی سیتوکاین‌ها کموکاین‌ها، اینترفرون‌ها را تشخیص می‌دهد. در صورتی که پاسخ ایمنی ذاتی به درستی صورت پذیرد. مهاجم هضم، تخریب و حذف می‌شود و از بروز بیماری نیز جلوگیری یا طول دورهٔ آن کوتاه می‌شود.

سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و **سلول‌های کشندهٔ طبیعی ـ T (NKT)**، با حضور در محل التهاب با ترشح اینترفرون گاما (IFN-γ) سبب فعال‌شدن ماکروفاژهای بافتی و سلول‌های دندریتیک شده و به ایجاد ایمنی ذاتی کمک می‌کنند و نوتروفیل‌های گسیل شده با موفقیت پاتوژن را حذف می‌کنند. دلیل این نوع نامگذاری روی سلول‌های NK آن است که آنها می‌توانند سلول‌های معمولی آلوده به ویروس و همین طور سلول‌های توموری را بدون تحریک قبلی شناسایی و تخریب کنند. این فعالیت با گیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی سلولی کشنده (KIR)[3] که روی سطح سلول‌های NK هستند، تنظیم می‌شود. این گیرنده‌ها، برای مولکول‌های کمپلکس اصلی سازگار نسجی کلاس I، (MHC)ها اختصاصی هستند. وقتی که سلول‌های NK به پروتئین‌های خودی MHC کلاس I (روی تمام سلول‌های هسته‌دار بیان می‌شود) متصل می‌شوند، این گیرنده‌ها با انتقال پیام‌های مهاری، از کشتن سلول‌های معمولی

1- Membrane attack complex
2- Macrophage chemotactic-protein-1
3- Killer cell immunoglobulin-like receptor



شکل ۱-۵۵. نقش سیستم کمپلمان در ایمنی ذاتی، این سیستم از ۹ پروتئین (C1-C9) تشکیل شده است که در طول فعال‌شدن به قطعات کوچک‌تر تبدیل می‌شوند. **A.** اجزاء کمپلمانی (C3a, C5a) که سبب (۱) جذب فاگوسیت‌ها به (۲) محل‌های التهاب می‌شوند. در این محل‌ها، پاتوژن‌ها توسط فاگوسیتوزها هضم و تجزیه می‌شوند (م). **B.** اجزای کمپلمان C5, C6, C7, C8, C9 و C5b با یکدیگر کمپلکس حمله غشایی (MAC) را می‌سازند که با لیز باکتری‌ها سبب از بین‌رفتن آنها می‌شوند. C ـ جزء C3b اپسونینی است که با پوشاندن سطح باکتری (۱) سبب تسهیل بلع (۲) و هضم (۳) آنها توسط پاتوژن‌ها می‌شود.

میزبان جلوگیری می‌کنند. سلول‌های توموری آلوده به ویروس که در آنها بیان MHC کلاس I، تنظیم شده است، با گیرنده‌های KIR هیچ اندرکشی نشان نداده و سبب فعال‌شدن سلول‌های NK و سپس تخریب سلول هدف می‌شوند. سلول‌های NK با آزادکردن گرانول‌های سیتوتوکسیک نظیر پفورین‌ها، گرانزیم‌ها و القاء مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز)، باعث کشته‌شدن سلول‌های هدف می‌شوند.

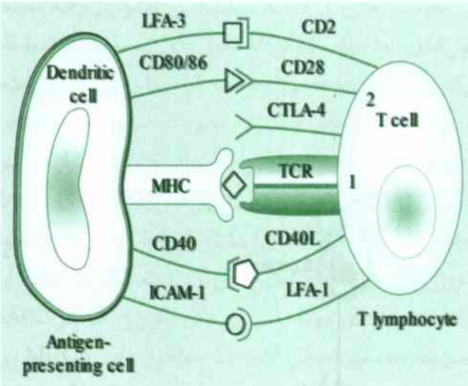
سلول‌های NKT، گیرنده‌های سلول T و نیز گیرنده‌های مختص خود را بیان می‌کنند. این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های لیپیدی میکروب‌ها را که به‌وسیله گروه منحصر به فردی از مولکول‌های شبیه MHC به نام CD1 عرضه می‌شوند شناسایی می‌کنند. این فرآیند در دفاع میزبان علیه عوامل میکروبی، در بیماری‌های خودایمنی و نیز علیه سلول‌های توموری نقش دارد.

سیستم ایمنی انطباقی

وقتی که فرآیندهای ایمنی ذاتی از عهدهٔ مبارزه با یک عفونت بر نیایند، سیستم ایمنی انطباقی با پیام‌هایی که توسط پاسخ ذاتی بدن ایجاد می‌شود، فرا خوانده می‌شود. سیستم ایمنی انطباقی شامل ویژگی‌هایی است که در حذف پاتوژن‌ها به آن کمک می‌کنند. این ویژگی‌ها شامل موارد زیر است: (۱) توانایی پاسخ به

طیف متنوعی از آنتی‌ژن‌ها که هر پاسخ با شیوهٔ خاصی انجام می‌شود، (۲) توانایی تمایز بین آنتی‌ژن‌های (پاتوژن‌های) بیگانه (غیرخودی) و آنتی‌ژن‌های خودی متعلق به میزبان، و (۳) توانایی پاسخ به آنتی‌ژنی که پیش‌تر با آن مواجه شده با همان شیوهٔ قبلی که با یک پاسخ خاطره‌ای قدرتمند آغاز می‌شود. این سیستم ایمنی انطباقی سبب تولید **آنتی‌بادی‌ها** و فعال‌شدن **لنفوسیت‌های T** می‌شود که به ترتیب مسئول ایجاد **ایمنی هومورال و سلولی** هستند.

ایجاد و القاء ایمنی سازشی خاص با **سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن (APC)ها**[1] که به این منظور تخصص یافته‌اند، انجام می‌شود. این سلول‌ها شامل سلول‌های دندریتیک (DCها)، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B است. این سلول‌ها توسط فاگوسیتوز آنتی‌ژن‌های خاص (برابر مثال پاتوژن‌ها) یا آندوسیتوز آنتی‌ژن‌های پروتئینی به‌صورت آنزیمی آنها را هضم می‌کنند. سپس پپتیدهای ناشی از فرآیند هضم روی پروتئین‌های MHC کلاس I یا II قرار می‌گیرند و در سطح گیرنده‌های سطحی سلول T (TCR) عرضه می‌شوند (شکل ۲–۵۵). سلول‌های T، CD8، کمپلکس‌های پپتیدی MHC-I را می‌شناسند، در حالی که سلول‌های CD4T کمپلکس‌های پپتیدی MHC-II را شناسایی می‌کنند. حداقل ۲ سیگنال برای فعال‌شدن سلول‌های T ضروری است. نخستین سیگنال پس از الحاق TCR با مولکول‌های MHC متصل به پپتید ایجاد می‌شود. در غیاب سیگنال دوم، سلول‌های T، غیر پاسخده (آنرژیک[2]) شده یا دچار آپوپتوز[3] می‌شوند. سیگنال دوم با اتصال مولکول‌های کمک تحریکی[4] (CD40 و [CD80 همچنین B7-1 نیز نامیده می‌شوند]، و CD86 [B7-2 نیز نامیده می‌شود]) سطح سلول‌های ارائه‌کنندهٔ آنتی‌ژن به لیگاندهای مربوطه (CD40L به CD40، CD28 به CD80 یا CD80) آغاز می‌شود. فعال‌شدن سلول‌های T توسط یک دور فیدبک منفی با شرکت مولکول دیگری به نام آنتی‌ژن لنفوسیتی 4T (CTLA-4)[5] تنظیم می‌شود. به دنبال اتصال یافتن CD28 به CD80 یا CD86، CTLA-4 از سیتوپلاسم به سطح سلول می‌رود و به دلیل میل اتصالی بالاتر خود با CD80 یا CD86 سبب جداشدن مولکول CD28 و در نتیجه سرکوب فعال‌سازی و تکثیر سلول T می‌شود، از این ویژگی CTLA4 به‌عنوان یک استراتژی برای تقویت پاسخ ایمنی مطلوب مانند پاسخ‌های ایمنی علیه سرطان استفاده می‌شود. آنتی‌بادی نوترکیب انسانی شده (ipilimumab) به مولکول (CTLA-4) متصل و از اتصالش به CD80 / CD86 جلوگیری می‌کند و به این ترتیب حالت فعال شده سلول T حفظ می‌شود. مطالعات بالینی مربوط به واکسن،

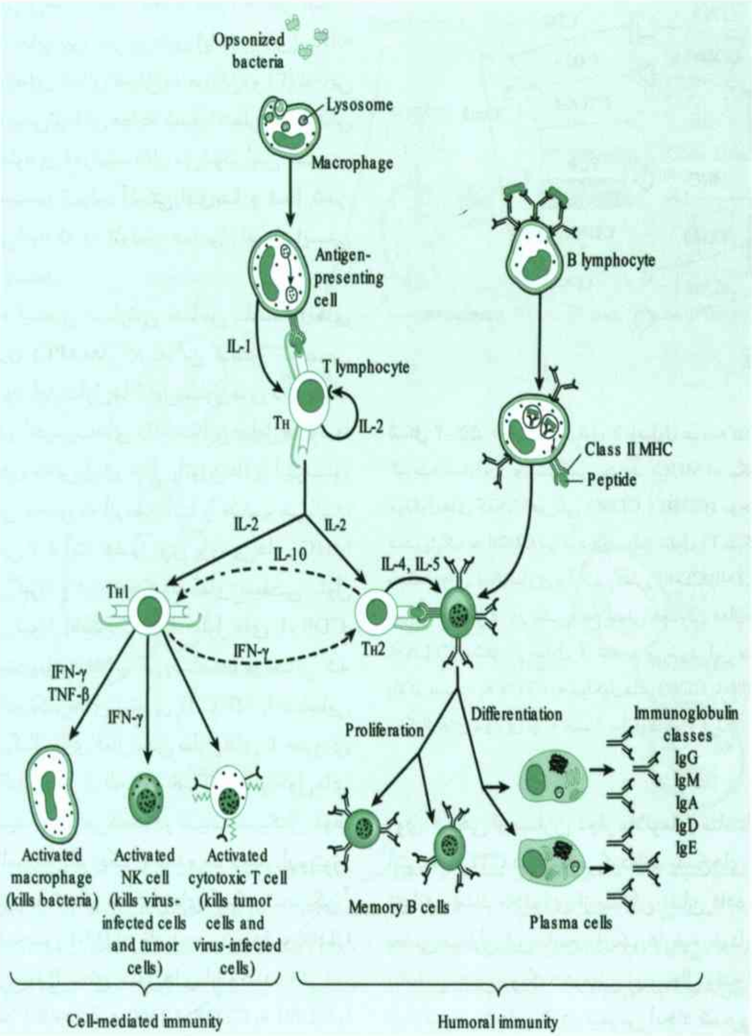


شکل ۲–۵۵. فعال‌شدن سلول T با سلول عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن، به اتصال گیرنده سلول T و کمپلکس پپتید -MHC (سیگنال ۱) و نیز اتصال مولکول‌های کمک تحریکی (CD86 و CD80) موجود روی سطح سلول دندریتیک به CD28 موجود در سطح سلول (T سیگنال ۲) نیاز دارد. این سیگنال‌های فعال‌سازی با اندرکنش ICAM-1/LFA-1, CD40/CD40 تقویت می‌شوند. در یک پاسخ ایمنی معمولی، فعال‌سازی سلول T توسط CTLA-4 مشتق از سلول T تنظیم می‌شود. این مولکول با میل اتصالی بالاتر نسبت به CD28 به مولکول‌های CD80 یا CD86 متصل می‌شود و سیگنال‌های مهاری را به هستهٔ سلول‌های T ارسال می‌کند.

روی گروهی از بیماران دچار ملانومای متاستاتیک که آنتی‌بادی آنتی CTLA-4 دریافت می‌کرده‌اند، پاسخ‌های بالینی مورد نظر را تنها در تعداد محدودی از بیماران نشان داده است. متأسفانه در بعضی بیماران این پاسخ با یک عارضه خودایمنی همراه بوده و بنابراین چنین رویکرد درمانی زیر سوال رفته است.

لنفوسیت‌های T در تیموس ایجاد شده و در همانجا توانایی تشخیص آنتی‌ژن‌های خودی از غیر خودی را نیز یاد می‌گیرند. آن دسته از لنفوسیت‌ها که تمایل بالایی به آنتی‌ژن‌های خودی دارند در تیموس متحمل آپوپتوز (انتخاب منفی) می‌شوند، در حالی که آنهایی که توانایی شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه را دارند، حفظ و تکثیر (انتخاب مثبت) شده و به قسمت‌های محیطی بدن (گره‌های لنفاوی، طحال، بافت لنفی متصل به موکوس، خون محیطی) فرستاده می‌شوند و در این قسمت‌ها پس از مواجه‌شدن با MHCهای ارائه‌کنندهٔ پپتیدها (شکل‌های ۲–۵۵ و ۳–۵۵) فعال می‌شوند.

1- Antigen presenting cells
2- Unresponsive (anergic)   3- Apoptosis
4- Costimulatory molecules
5- T-lymphocyte associated antigen



شکل ۳-۵۵. شمای کلی تولید پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی (متن را ملاحظه کنید). بازوی سلولی پاسخ‌های ایمنی شامل بلع و هضم آنتی‌ژن با سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن مانند ماکروفاژها است. سلول‌های TH فعال شده IL-2 ترشح می‌کنند که سبب تکثیر و فعال‌سازی لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های Th_1 و Th_2 می‌شود. سلول‌های Th_1 همچنین IFN-γ و TNF-β تولید می‌کنند که می‌تواند به‌طور مستقیم سلول‌های NK و ماکروفاژها را فعال کند. پاسخ هومورال با اتصال لنفوسیت‌های B از راه ایمونوگلوبولین‌های سطحی خود به آنتی‌ژن القاء می‌شود و سپس IL-4 و IL-5 مترشحه از Th_2 سبب تکثیر و تمایز این لنفوسیت‌های B به سلول‌های خاطره‌ای و پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی می‌شوند. سیتوکین‌های تنظیم‌کننده از قبیل IFN-γ و IL-10 به ترتیب سبب تنظیم کاهشی Th_2 و Th_1 می‌شوند.

مطالعات انجام شده با استفاده از کلون‌های سلول‌های T حیوانی وجود دو دسته سلول‌های لنفوسیتی کمک‌کننده T[1] **(Th2, Th1)** را براساس سیتوکین‌هایی که پس از فعال‌شدن ترشح می‌کنند، به اثبات رسانده‌اند. این تقسیم‌بندی برای انسان‌ها اینگونه نیست. زیرگروه Th1 به‌ویژه IFN-γ، IL-2 و IL-12 تولید و با فعال‌سازی ماکروفاژها، سلول‌های T سیتوتوکسیک، (CTLها) و سلول‌های NK سبب القاء ایمنی

1- T-helper lymphocyte

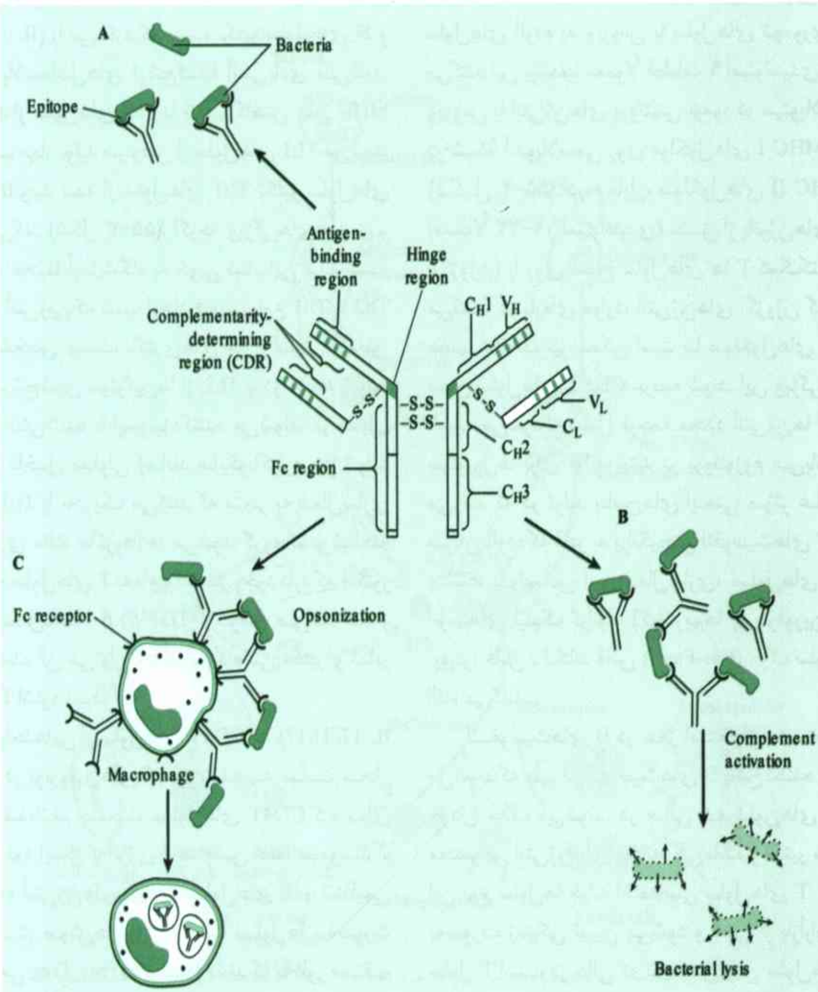
سلولی می‌شود. زیر گروه Th2، IL4، IL-5، IL-6 و IL-10 (و برخی اوقات IL-13) را می‌سازد که سبب تکثیر سلول‌های B و تمایز آن‌ها به پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی می‌شود. IL-10 مترشحه از سلول‌های Th2 با تنظیم کاهش بیان MHC در APZها سبب مهار تولید سیتوکین از سلول‌های Th1 می‌شود. بالعکس، IFN-γتولید شده از سلول‌های Th1 تکثیر سلول‌های Th2 را مهار می‌کند (شکل ۳–۵۵). اگرچه ویژگی‌های این زیر گروه سلولی در محیط آزمایشگاه به خوبی شناسایی شده است، اما ماهیت نبرد آنتی‌ژنی که سبب ایجاد فنوتیپ نوع Th1 یا Th2 می‌شود زیاد مشخص نیست. باکتری‌های خارج سلولی به‌طور معمول سبب ترشح‌شدن سیتوکین‌ها از Th2 و در نتیجه تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده یا اپسونیزه‌کننده می‌شوند. در مقابل، ارگانیسم‌های داخل سلولی (مانند مایکوباکتری‌ها) تولید سیتوکین‌ها از Th1 را تحریک می‌کنند که منجر به فعال‌سازی سلول‌های مؤثری مانند ماکروفاژها می‌شود. گروه کمتر شناخته شده از زیر گروه سلول‌های T به نام Th3 نیز وجود دارد که فاکتور رشد تغییر شکل‌دهندهٔ β (TGF-β[1]) ترشح می‌کند که از ویژگی‌های متعدد آن می‌توان به تنظیم کاهشی تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T اشاره نمود.

اخیراً زیر واحدهایی از سلول‌های CD4T که IL-17(Th17) ترشح می‌کند. در نوتروفیل‌های گسیل شده به سمت محل التهاب، کشف شده‌اند. جمعیت سلول‌های CD4T که برای پیشگیری این خود ایمنی و آلرژی و همچنین حفظ هوموستاز و تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی سلول‌های T و تنظیمی (Treg) هستند. در موش‌ها این جمعیت سلول‌ها به‌صورت سلول‌های طبیعی Treg (nTreg) حضور دارند که به‌طور مستقیم از تیموس و سلول‌های Treg انطباقی القا شده (iTreg) به دست می‌آیند. هر دو نوع سلول اثر مهاری ضدتوموری در پاسخ‌های ایمنی داشته و سبب سرکوب رشد و افزایش تومور می‌شود. اخیراً رده‌ای از سلول‌های CD4T که IL-17 (Th11) ترشح می‌کنند. جمعیت سلول‌های CD4T که جهت پیشگیری از خود ایمنی و آلرژی و همچنین هوموستاز و تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی ضروری می‌باشند در واقع سلول‌های T تنظیمی (Treg) نامیده می‌شوند که در موش با نام (nTreg) و در انسان (iTreg) نامیده می‌شوند و هر دو نوع این سلول‌ها از تیموس منشأ می‌گیرند. این سلول‌ها اثرات ضدتوموری هم دارند و در رشد و پیشرفت تومور دخالت می‌کنند. در تلاش برای تمایز این دو نوع سلول فاکتور رونویسی هلیوس در nTreg شناسایی شد اما این فاکتور در iTreg حضور ندارد.

لنفوسیت‌های CD8 T، پپتیدهایی آندوژن ارائه شده از سلول‌های آلوده به ویروس یا سلول‌های توموری را شناسایی می‌کنند این پپتیدها معمولاً قطعات ۹ آمینواسیدی مشتق شده از ویروس یا آنتی‌ژن‌های پروتئینی تومور در سیتوپلاسم هستند که در شبکهٔ آندوپلاسمی روی مولکول‌های MHC I قرار می‌گیرند (شکل ۲–۵۵). در مقابل، مولکول‌های MHC II پپتیدهای (معمولاً ۲۲–۱۱ آمینواسیدی) مشتق از پاتوژن‌های خارج سلولی (اگزوژن) را روی سطح سلول‌های ها T کمک‌کننده CD4 ارائه می‌کنند. در پاره‌ای موارد، آنتی‌ژن‌های اگزوژن که در APCها هضم شده‌اند، نیز ممکن است با مولکول‌های MHCII روی سطح سلول‌های CD8T عرضه شوند. این ویژگی ارائه متقاطع[2] نامیده می‌شودکه شامل ترجمه مجدد آنتی‌ژن‌ها از اندوزوم به سیتوزول‌ها برای تولید پپتید در پروتئوزوم می‌باشد و به نظر می‌رسد که در تولید پاسخ‌های ایمنی مؤثر علیه سلول‌های میزبان آلوده که قادر به برانگیختن لنفوسیت‌های T نیستند، مفید باشد. براساس این فعال‌سازی، سلول‌های CD8T از راه آنزیم‌های لیتیک گرانوله (گرانزیم‌ها[3])، پرفورین و مسیرهای آپوپتوز فاس ـ لیگاند فاس (Fas-FasL) مرگ سلول مورد نظر را القاء می‌کنند.

لنفوسیت‌های B در مغز استخوان، دستخوش انتخاب می‌شوند که طی آن لنفوسیت‌های B پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های خودی حذف می‌شوند، در حالی که کلون‌های سلول‌های B مخصوص آنتی‌ژن‌های بیگانه باقی‌مانده و تکثیر می‌شوند. هر دو این نوع سلول‌ها خزانهٔ اختصاصی سلول‌های T برای آنتی‌ژن به‌صورت ژنتیکی تعیین می‌شود و ناشی از بازآرایی ژن گیرنده سلول T است، در حالی که تخصصی‌شدن سلول‌های B ناشی از بازآرایی ژن ایمونوگلوبولین است. برای هر دو نوع سلول‌ها، این تعیین ویژگی قبل از مواجهه با آنتی‌ژن اتفاق می‌افتد. به محض مواجهه با آنتی‌ژن، سلول B بالغ به آنتی‌ژن متصل شده و آن را در بر می‌گیرد و سپس با انجام فرآیندهایی این آنتی‌ژن به‌صورت پپتید روی مولکول‌های MHC II سلول‌های کمک‌کننده CD4 که ترشح‌کننده IL4 و IL5 هستند، قرار می‌گیرد. این اینترلوکین‌ها تکثیر سلول B و تمایز آن به سلول B خاطره‌ای و پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی را تحریک می‌کنند. آنتی‌بادی تولید شده در نخستین پاسخ، بیشتر از کلاس IgM ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشد. تحریک آنتی‌ژنی بعدی سبب بروز پاسخ قدرتمندی (تقویت‌کننده[4]) می‌شود که همراه با تغییر نوع

1- Transforming growth factor-β
2- Cross-presentation 3- Granzyme
4- Booster



شکل ۴-۵۵. آنتی‌بادی عملکردهای مختلفی دارد. آنتی‌بادی پروتئولیتیک شامل دو زنجیرهٔ سنگین (H) و دو زنجیره سبک (L) است که هر کدام از آنها نیز خود شامل دو رشته ثابت (C_L, C_H) و متغیر (V_L, V_H) هستند. این ساختارها با پل‌های دی‌سولفیدی بین زنجیره‌ها در کنار هم نگهداشته می‌شوند. **A.** ناحیه شاخص تکمیلی (CDR) در قسمت متصل‌شونده به آنتی‌ژن با مکانیسمی همانند اتصال قفل و کلید به ناحیه شاخص آنتی‌ژنی (اپی‌توپ) متصل می‌شود. **B.** کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی با فعال‌کردن کمپلمان سبب تولید اجزای کمپلمان در طحال می‌شوند. این اجزاء نیز در لیز باکتری‌ها نقش دارند. **C.** قسمت Fc آنتی‌بادی به بخش Fc گیرنده فاگوسیت‌ها (ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها) متصل و سبب تسهیل بلع باکتری‌ها (اپسونیزاسیون) می‌شود.

آنتی‌بادی به سمت تولید آنتی‌بادی‌ها IgG، IgA و IgE و تغییر عملکرد افکتورها خواهد بود. (شکل ۳-۵۵). این آنتی‌بادی‌ها همچنین متحمل بلوغ در میل ترکیبی خود نیز می‌شوند، به طوری که پس از آن به‌طور مؤثرتری می‌توانند به آنتی‌ژن‌ها متصل شوند. در زمان‌های بعد، این اثر سبب تسریع حذف میکروارگانیسم‌ها در عفونت‌های بعدی می‌شود. آنتی‌بادی‌ها با عمل‌کردن به عنوان اپسونین سبب افزایش فاگوسیتوز و سمیت سلولی و با فعال‌کردن کمپلمان سبب بروز پاسخ التهابی و القاء لیز باکتری خواهند شد (شکل ۴-۵۵).

پاسخ‌های ایمنی غیرعادی

پاسخ‌های ایمنی در حالت عملکرد طبیعی، با موفقیت سبب خنثی‌شدن سموم، غیر فعال‌شدن ویروس‌ها، تخریب سلول‌های تغییر شکل یافته و حذف پاتوژن‌ها می‌شوند، در حالی که پاسخ‌های نامناسب می‌توانند سبب آسیب‌های وسیع بافتی (افزایش حساسیت[1]) یا واکنش علیه آنتی‌ژن‌های خودی (خودایمنی) شوند، بالعکس اختلال در ایجاد پاسخ به اهداف مورد نظر (نقص ایمنی) ممکن است سبب از کار افتادن مکانیسم‌های دفاعی ضروری بدن شود.

افزایش حساسیت

افزایش حساسیت را می‌توان به دو دسته با واسطهٔ سلول و به واسطه آنتی‌بادی طبقه‌بندی کرد. افزایش حساسیت انواع I و II و III با واسطهٔ آنتی‌بادی و نوع IV سلولی صورت می‌گیرد. افزایش حساسیت شامل دو فاز است. فاز حساسیت و فاز عمل[2]. حساس‌شدن به محض مواجهه اولیه با آنتی‌ژن اتفاق می‌افتد، فاز عمل شامل خاطرهٔ ایمونولوژیک است که سبب نتایج پاتولوژی بافت در مواجهه بعدی، با آن آنتی‌ژن می‌شود.

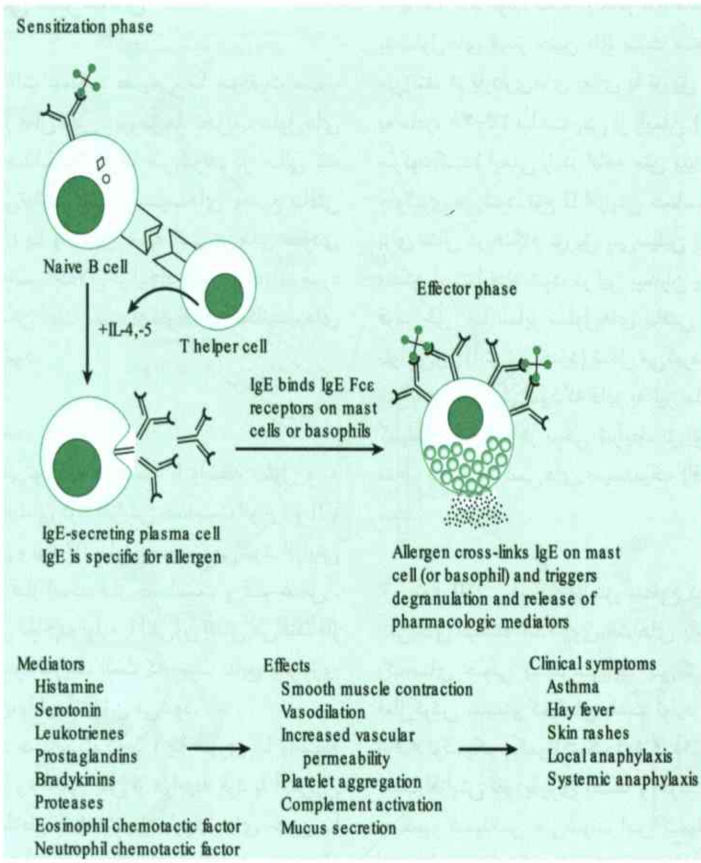
۱. نوع I ــ ازدیاد حساسیت تیپ I یا فوری با واسطه ایمونوگلوبولین‌ها بوده و دقایقی پس از مواجهه فرد با آنتی‌ژن بروز کند. از اتصال متقاطع IgE غشایی بازوفیل‌های خون یا ماست‌سل‌های بافتی با آنتی‌ژن به وجود می‌آید. این اتصال متقاطع سبب دگرانوله‌شدن سلول‌ها و آزادشدن موادی چون هیستامین، لکوترین‌ها و فاکتور کموتاکتیک ائوزینوفیل می‌شود که در ایجاد آنافیلاکسی، آسم، تب یونجه یا کهیر[3] نقش دارند (شکل ۵–۵۵). در نوع شدید افزایش حساسیت نوع I واکنشی مانند آنافیلاکسی‌های سیستمیک (مانند اثر نیش‌زدن حشرات، خوردن برخی غذاهای خاص یا افزایش حساسیت به دارو) رخ می‌دهد که نیازمند درمان و مداخلات سریع پزشکی است.

۲. نوع II ــ این نوع افزایش حساسیت در اثر شکل‌گیری کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی بین آنتی‌ژن بیگانه وایمونوگلوبولین‌های IgM و IgG ایجاد می‌شود که از مثال‌های این نوع افزایش حساسیت، می‌توان به واکنش به انتقال[4] خون اشاره کرد که در صورت عدم تناسب[5] گروه خون‌دهنده و گیرنده بروز می‌کند. آنتی‌بای‌های از پیش موجود به آنتی‌ژن‌های غشأ سلول قرمز خون متصل و با فعال‌کردن آبشار کمپلمان کمپلکس حملهٔ غشایی را تشکیل می‌دهند که سلول‌های قرمز خون منتقل شده را لیز می‌کند. در بیماری همولیتیک نوزادان، آنتی‌بادی‌های IgG ضد Rh تولید شده در مادر Rh منفی از جفت عبور کرده و به سلول‌های قرمز جنین Rh مثبت متصل و به آنها صدمه می‌زنند. در بارداری‌های بعدی با تزریق آنتی‌بادی‌های ضد Rh به مادر، ۴۸-۲۴ ساعت پس از زایمان (قسمت آنتی‌بادی‌های سرکوب‌کنندهٔ ایمنی را در ادامه متن ببینید) از بروز این بیماری جلوگیری می‌شود. نوع II افزایش حساسیت در اثر القاء با دارو و برای مثال در هنگام تزریق پنی‌سیلین به فرد دارای حساسیت، ممکن است ایجاد شود. در این بیماران پنی‌سیلین به سلول‌های قرمز خون یا سایر سلول‌های بافتی میزبان متصل و یک نئوآنتی‌ژن (آنتی‌ژن جدید) شکل می‌گیرد که سبب تحریک تولید آنتی‌بادی‌هایی می‌شود که قادر به لیز سلول‌های قرمز با واسطهٔ کمپلمان هستند. در برخی شرایط، تزریق بعدی دارو می‌تواند منجر به آنافیلاکسی‌های سیستمیک (افزایش حساسیت نوع I) شود.

۳. نوع III ــ در اثر افزایش سطوح کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی انباشته شده روی غشاهای پایه موجود در بافت‌ها و رگ‌های خونی پدید می‌آید. این کمپلکس‌های ایمنی با فعال‌کردن سیستم کمپلمان باعث تولید اجزایی با فعالیت‌های آنافیلاتوکسیک و کموتاکتیک (C5a, C3a, C4a) خواهند شد که سبب افزایش نفوذپذیری رگ‌ها و حرکت نوتروفیل‌ها به محل حضور کمپلکس می‌شوند. این کمپلکس به همراه عمل آنزیم‌های لیتیک آزاد شده از نوتروفیل‌ها، می‌تواند سبب ایجاد بثورات جلدی، گلومرولونفریت و آرتریت در این بیماران شود. در صورتی که بیمار علیه یک آنتی‌ژن افزایش حساسیت نوع III داشته باشد، علائم بالینی معمولاً ۳ تا ۴ روز پس از تماس با آنتی‌ژن پدیدار می‌شوند.

۴. نوع IV ــ افزایش حساسیت تأخیری. برخلاف انواع I و II و III و افزایش حساسیت نوع تأخیری (DTH) با واسطهٔ سلول، ۳-۲ روز پس از تماس با آنتی‌ژن حساسیت اتفاق می‌افتد. DTH با آنتی‌ژن ویژهٔ DTH مترشحه از سلول‌های Th1 ایجاد و سبب القاء یک پاسخ التهابی موضعی و آسیب بافتی می‌شود که از ویژگی‌های آن ورود سلول‌های التهابی غیراختصاصی برای آن آنتی‌ژن، به‌ویژه ماکروفاژها به داخل بافت است. این سلول‌ها در اثر سیتوکین‌های تولید شده در سلول‌های Th1 (شکل ۶–۵۵) به بافت‌ها کشانده می‌شوند. این سیتوکین‌ها با ایجاد جاذبه

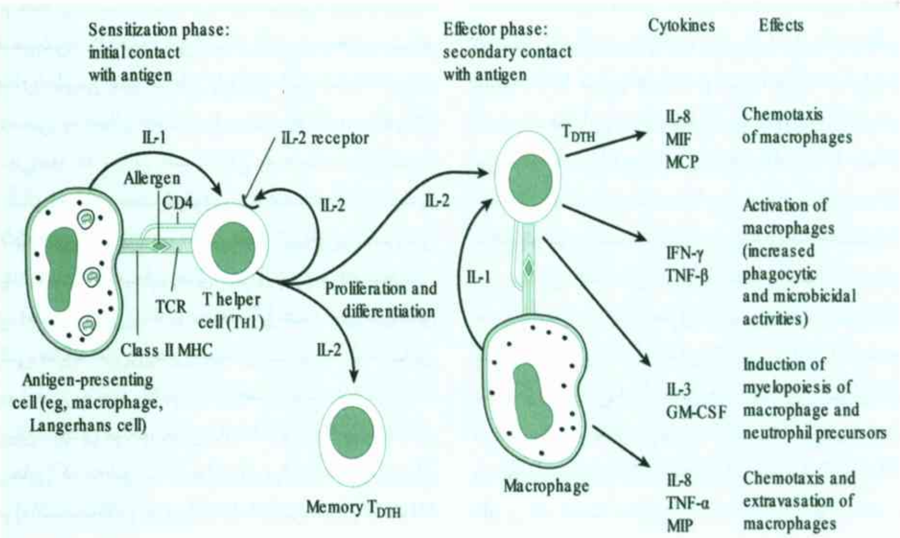
1- Hypersensitivity
2- Effector
3- Utricariachives
4- Transfusion reaction
5- Cross-matched



شکل ۵-۵۵. مکانیسم افزایش حساسیت نوع I. تماس اولیه با آلرژن (فاز ایجاد حساسیت) منجر به تولید IgE از پلاسماسل‌های ناشی از تمایز سلول‌های B مختص این آلرژن (در شکل نشان داده نشده است) می‌شود. IgE ترشح شده به گیرنده‌های ویژهٔ IgE (FcεR) روی بازوفیل‌های خون و ماست سل‌های بافتی متصل می‌شود. تماس دوباره با آلرژن سبب اتصال متقاطع IgE متصل به غشا (فاز عمل (افکتوری) می‌شود. این اتصال متقاطع منجر به دگرانولاسیون گرانول‌های سیتوپلاسمی و آزادشدن مولکول‌های واسطه‌ای می‌شود که سبب گشادشدن عروق[1]، انقباض عضلهٔ صاف و افزایش نفوذپذیری رگ می‌شوند. مجموعهٔ این عوامل منجر به بروز علائم بالینی مشخصهٔ افزایش حساسیت نوع I می‌شود.

شیمیایی[2] سبب فرا خوانده‌شدن نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های گردش خون، القاء ساخت میلوسیت‌ها و فعال‌شدن ماکروفاژها می‌شوند. ماکروفاژهای فعال شده بیشتر مسئول آسیب‌های بافتی در DTH هستند. با این که DTH نوعی واکنش همراه با تأخیر تلقی می‌شود، اما پاسخ‌های ایجاد شده در آن در حذف عفونت‌های ناشی از پاتوژن‌های داخل سلولی مانند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و گونه‌های لیشمانیا بسیار مؤثرند. از تظاهرات بالینی DTH می‌توان به افزایش حساسیت **توبرکولینی** و **تماسی** اشاره کرد. اثر توبرکلوز را می‌توان با یک آزمون پوستی DTH بررسی کرد. پاسخ مثبت به آزمون سبب ایجاد اریتم (قرمزی) و سفتی می‌شود که ناشی از تجمع ماکروفاژها و سلول‌های DTHT در محل تزریق توبرکولین می‌باشد. **سم گزنه**[3] شایع‌ترین دلیل افزایش حساسیت تماسی است که در آن مادهٔ شیمیایی هیپوفیل (چربی دوست) موجود در سم گزنه یعنی پنتادکاکتکول روی سلول‌های بافت‌ها اثر کرده و سبب یک پاسخ سلول DTH-T می‌شود.

1- Vasodilation
2- Chemoattraction
3- poison Ivy



شکل ۶-۵۵. مکانیسم ازدیاد حساسیت نوع IV (DTH). در فاز حساس‌سازی، آلرژن فرآوری شده (مثلاً از بلوط سمی) به سلول‌های Th1 CD4 به وسیله سلول‌های معرفی‌کننده آنتی‌ژن در همراهی با کلاس MHC II، معرفی می‌شود. سلول‌های T القا شده‌اند که گیرنده‌های اینترلوکین ۲ را بیان کنند و تحریک شده‌اند تا به سلول‌های T_{DTH} حافظه متمایز شوند. دومین تماس با آنتی‌ژن، **فاز افکتور** را راه انداخته، که در آن سلول‌های T_{DTH} حافظه سیتوکاین‌ها را آزاد می‌کنند که آنها ماکروفاژها و نوتروفیل‌های التهابی غیراختصاصی را جذب و فعال می‌سازند. این سلول‌ها فعالیت افزایش یافته فاگوسیتی و میکروب‌کشی نشان داده و مقادیر زیادی آنزیم‌های هضم‌کننده که باعث تخریب بافتی وسیع می‌شوند، آزاد می‌کنند.

خودایمنی

بیماری خودایمنی زمانی ایجاد می‌شود که بدن به علت نقص در تشخیص بافت‌ها و سلول‌های خودی از آنتی‌ژن‌های بیگانه (غیرخودی) علیه خود پاسخ ایمنی نشان داده یا تحمل نسبت آنها کاهش می‌یابد. این پدیده از فعال‌شدن لنفوسیت‌های B و T واکنش‌دهنده به خود ناشی و منجر به تولید پاسخ‌های ایمنی هومورال یا سلولی علیه آنتی‌ژن‌های خودی می‌شود که عواقب پاتولوژیک این نوع پاسخ‌ها ایجاد چندین نوع بیماری خودایمنی است. علل ایجاد بیماری‌های خودایمنی بسیار پیچیده و ناشی از ژنتیک MHCها، شرایط محیطی، ماهیت عفونت و اختلال در تنظیم عملکرد سیستم ایمنی است. از جمله این بیماری‌ها می‌توان آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوس سیستمیک، مولتیپل اسکلروز و دیابت شیرین وابسته به انسولین (دیابت نوع I) را نام برد. در آرتریت روماتوئید، آنتی‌بادی‌های IgM (فاکتور روماتوئید) تولید می‌شوند که با ناحیهٔ IgGFC واکنش داده و کمپلکس‌های ایمنی تشکیل می‌دهند و این کمپلکس‌های ایمنی با فعال‌کردن آبشار کمپلمان سبب التهاب مزمن مفاصل و کلیه‌ها می‌شوند. در لوپوس علیه DNA، هیستون‌ها و سلول‌های قرمز خون، پلاکت‌ها و سایر اجزای سلولی آنتی‌بادی ساخته می‌شود. در مولتیپل اسکلروز و دیابت نوع I، حملات خودایمنی سلولی سبب تخریب میلین سلول‌های عصبی و جزایر β تولیدکنندهٔ انسولین در پانکراس می‌شوند. در دیابت نوع I سلول‌های T_{DTH} CD4 با ارتشاح به داخل جزایر لانگرهانس و شناسایی پپتیدهای خودی سلول‌های بتا آن ناحیه، سیتوکین‌هایی تولید می‌کنند که سبب تحریک ماکروفاژها و تولید آنزیم‌های لیتیک از آن و در نتیجه تخریب سلول‌های بتا می‌شود. تحت این شرایط علیه سلول‌های بتا این جزایر اتوآنتی‌بادی تولید می‌شود، اما به نظر نمی‌رسد که نقش بارزی در ایجاد بیماری داشته باشند.

چند مکانیسم برای توضیح خودایمنی پیشنهاد شده‌اند که عبارتند از:

۱. تماس لنفوسیت‌های T خود واکنش‌دهندهٔ با آنتی‌ژن‌هایی که پیش‌تر سیستم ایمنی به آنها واکنش نمی‌داده است (مانند پروتئین‌های عدسی، پروتئین زمینه‌ای میلین).
۲. تقلید مولکولی پاتوژن‌های مهاجم. در این حالت پاسخ‌های

ایمنی علیه آن دسته از شاخص‌های آنتی‌ژنی روی پاتوژن‌ها ایجاد می‌شوند که همان اپی‌توپ‌ها یا اپی‌توپ‌های مشابه بافت‌های طبیعی بدن میزبان را دارند. این پدیده در تب روماتیسمی به دنبال عفونت با *Streptococcus pyogenes* دیده می‌شود که در آن آسیب قلبی به علت پاسخ ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های استرپتوکوکی که مشابه آنتی‌ژن‌های عضلات قلبی هستند، دیده می‌شود. اتیولوژی ویروسی پیشنهاد شده برای بیماری‌های خودایمنی به پاسخ‌های ایمنی (هم سلولی و هم هومورال) علیه اپی‌توپ‌های ویروسی مشابه آنتی‌ژن‌های خودی که در حالت عادی تقسیم ایمنی به آنها واکنش نمی‌دهد، نسبت داده می‌شود.

۳. بیان نابجای مولکول‌های MHC کلاس II روی غشای سلول‌هایی که به‌صورت معمول این مولکول‌ها نباید بیان شوند (مانند سلوهای جزیره‌ای β). افزایش بیان MHC II می‌تواند سبب افزایش عرضهٔ پپتیدهای خودی برای سلول‌های کمکی T شود. این پدیده سبب القاء سلول‌های CTL و T_{DTH} و لنفوسیت‌های B واکنش‌دهنده علیه آنتی‌ژن‌های خودی می‌شود.

بیماری‌های نقص ایمنی[1]

این بیماری‌ها در اثر اختلال در عملکرد سیستم ایمنی ایجاد می‌شوند. از عواقب این بیماری می‌توان به افزایش حساسیت‌پذیری به عفونت‌ها، طولانی‌شدن دوره بیماری و افزایش شدت آن اشاره کرد. بیماری‌های نقص ایمنی می‌توانند مادرزادی یا ناشی از عوامل خارجی مانند عفونت‌های ویروسی یا باکتریایی یا درمان‌های دارویی باشند. افراد مبتلا، اغلب در برابر عفونت ارگانیسم‌های فرصت‌طلب که برای میزبان‌هایی با ایمنی طبیعی بیماریزایی کمی دارند، از پا در می‌آیند. از بیماری‌های نقص ایمنی مادرزادی می‌توان به آگاماگلوبولینمی وابسته به X[2]، سندرم دی جرج[3] و بیماری‌های نقص ایمنی مختلط شدید (SCID)[4] ناشی از کمبود آدنوزین دِآمیناز (ADA) اشاره نمود.

آگاماگلوبولینمی وابسته به X فقط افراد مذکر را درگیر می‌کند و ویژگی آن نقص در بلوغ لنفوسیت‌های B غیر بالغ به پلاسماسل‌های بالغ ترشح‌کننده آنتی‌بادی است. این افراد در برابر عفونت‌های راجعهٔ باکتریایی آسیب‌پذیر هستند، اگرچه پاسخ‌های سلولی علیه ویروس‌ها و قارچ‌ها حفظ می‌شود. در سندروم دی‌جرج به علت عدم تکامل تیموس پاسخ‌های وابسته به سلول T (T_{DTH}, CTL) دیده نمی‌شود، درحالی که پاسخ هومورال باقی می‌ماند اما از سلول‌های T کمکی سودی نمی‌برند.

آنزیم ADA به‌طور معمول از تجمع داکسی ATPهای سمی در سلول جلوگیری می‌کند. این مولکول‌ها به‌خصوص برای لنفوسیت‌ها سمی هستند و سبب مرگ سلول‌های B و T می‌شوند. بنابراین عدم وجود آنزیم آدنوزین دآمیناز سبب SCID می‌شود. ارتشاح آنزیم خالص شده (**پگادماز**[5] با منشأ گاوی) و نیز انتقال لنفوسیت‌های با ژن ADA تغییر یافته به‌طور موفقیت‌آمیزی سبب درمان این بیماری شده است.

بیماری ایدز مثال بارزی از نقص ایمنی با عفونت ویروسی خارجی است. در این بیماری ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) تمایل شدیدی به سلول‌های کمکی CD4 T دارد. این پدیده سبب از بین‌رفتن این سلول‌ها و افزایش میزان عفونت‌های فرصت‌طلب و بدخیمی‌ها در افراد مبتلا می‌شود. از مشخصات بیماری ایدز عدم تعادل بین سلول‌های Th1 و Th2 است، به طوری که نسبت سلول‌ها و نیز عملکرد آنها بیشتر به سمت سلول‌های Th2 می‌باشد که نتیجهٔ آن هیپرگاماگلوبولینمی، از دست‌رفتن فعالیت لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک و افزایش حساسیت تأخیری است.

■ داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی

ثابت شده است که عوامل سرکوب‌کننده ایمنی در به حداقل رساندن وقوع و فشار اثرات زیانبار پاسخ‌های ایمنی تشدید شده یا نامناسب، بسیار مفید بوده‌اند. متأسفانه این عوامل استعداد ایجاد بیماری هم داشته و موجب افزایش خطر عفونت و بدخیمی می‌گردند.

گلوکوکورتیکوئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها (کورتیکواستروئیدها)، نخستین عوامل هورمونی بودند که ویژگی‌های لنفولیتیک آنها شناخته شد. تجویز هر کدام از هورمون‌های این گروه سبب کاهش اندازه و محتوای لنفی غدد لنفاوی و طحال می‌شود و نیز هیچ اثر زیانباری بر تکثیر سلول‌های بنیادی میلوئید یا اریتروئید ندارند.

به نظر می‌رسد که این هورمون‌ها در چرخهٔ سلولی سلول‌های لنفوئید فعال شده، اختلال ایجاد می‌کنند. مکانیسم اثر

1- Immunodeficiency
2- X-linked agammaglobulinemia
3- DiGeorge's syndrome
4- Severe combined immunodeficiency disease
5- Pegademase

این هورمون‌ها در فصل ۳۹ بررسی شده است. گلوکوکورتیکوئیدها برای برخی زیر گروه‌های سلول‌های T کاملاً سیتوتوکسیک هستند، اما اثرات ایمونولوژیک آنها شاید بیشتر ناشی از تواناییشان در تغییر عملکردهای سلولی باشد تا سمیت سلولی مستقیم. اگرچه با استفاده از این هورمون، پاسخ ایمنی سلولی نسبت به ایمنی هومورال بیشتر تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد، اما پاسخ اولیه آنتی‌بادی نیز ممکن است ناپدید شود و با ادامهٔ مصرف پاسخ‌های آنتی‌بادی قبلی نیز احتمالاً کاهش پیدا می‌کنند. علاوه بر اینها، تجویز مداوم کورتیکواستروئیدها، سبب افزایش نسبت کسر کاتابولیک IgG، (کلاس اصلی آنتی‌بادی‌ها) می‌شود و بنابراین غلظت مؤثر سایر آنتی‌بادی‌های خاص نیز کم می‌شود. به‌عنوان مثال، افزایش حساسیت تماسی به واسطهٔ سلول‌های DTH T، معمولاً با درمان با گلوکوکورتیکوئیدها از بین می‌رود.

گلوکوکورتیکوئیدها در طیف وسیعی از شرایط استفاده می‌شوند (جدول ۱–۵۵). به نظر می‌رسد که ویژگی‌های سرکوب‌گر علیه سیستم ایمنی و ضدالتهابی این هورمون‌ها مسئول اثرات مفید تجویز آنها در بیماری‌هایی مانند پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک و آرتریت روماتوئید باشد. این هورمون‌ها واکنش‌های ایمنی را تعدیل می‌کنند و در درمان بیماری‌هایی از قبیل آسم یا قبل از برخی داروهای خاص (مانند محصولات خونی، شیمی درمانی) به عنوان پیش درمان برای جلوگیری از بروز پاسخ‌های ایمنی نامطلوب استفاده می‌شوند. گلوکوکورتیکوئیدها، درمان خط اول سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی در موارد پیوند سلول‌های بنیادی به‌صورت هماتوپویتیک و ارگان‌های توپر هستند. عوارض ناشی از استفادهٔ طولانی مدت این هورمون‌ها می‌تواند شدید باشد که در فصل ۳۹ بررسی شده است.

مهارکننده‌های کلسی‌نورین

سیکلوسپورین[1]

سیکلوسپورین (سیکلوسپورین A، CSA)، داروی سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی است که در زمان پیوند اعضاء در انسان‌ها، در درمان بیماری پیوند علیه میزبان پس از پیوند سلول بنیادی خونساز و در درمان برخی بیماری‌های خودایمنی خاص کاربرد دارد. این دارو پپتیدی آنتی‌بیوتیکی است که روی مرحله ابتدایی تمایز آنتی‌ژنی القاء شونده با گیرنده سلول‌های T اثر کرده و فعال‌سازی آنها را مهار می‌کند. سیکلوسپورین به سیکلوفیلین (یکی از اعضای گروه پروتئین‌های داخل سلولی که ایمونوفیلین[2] نامیده می‌شوند). متصل می‌شود و این دو با هم کمپلکس تشکیل می‌دهند به نام کلسینورین که فسفاتاز سیتوپلاسمی است و فعال‌سازی فاکتور رونویسی مخصوص سلول T را مهار می‌کند. این فاکتور رونویسی، NF-AT نام دارد و در سنتز اینترلوکین‌ها (مانند IL-2) با سلول‌های T فعال شده نقش دارد. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که سیکلوسپورین سبب مهار رونویسی از ژن IL-2 و IL-3 و IFN-γ و سایر فاکتورهای تولید شده در سلول‌های T تحریک شده با آنتی‌ژن می‌شود، امّا سبب بلوک‌شدن اثر چنین فاکتورهایی روی سلول‌های T از پیش تحریک شده و نیز برهمکنش متقابل با آنتی‌ژن نمی‌شود.

سیکلوسپورین به‌صورت وریدی یا خوراکی تجویز می‌شود، اگرچه جذب خوراکی ناقص و ضعیفی (۵۰–۲۰٪) دارد. داروی جذب شده بیشتر با سیستم آنزیمی P4503A در کبد و با چندین اندرکنش دارویی متابولیزه می‌شود. این تمایل به برهمکنش‌های متقابل سبب متفاوت‌بودن فراهمی‌زیستی بین بیماران مختلف می‌شود و از اینرو دوزاژ دارو در هر بیمار، بر مبنای سطوح پایدار خونی و طیف درمانی مورد نظر باید تنظیم شود. محلول چشمی سیکلوسپورین در حال حاضر برای درمان سندرم خشکی چشم شدید و نیز بیماری پیوند علیه میزبان کاربرد دارد. سیکلوسپورین استنشاقی برای استفاده در پیوند ریه در حال بررسی و تحقیق است.

عوارض ناشی از این دارو متعدد و شامل عوارض کلیوی، افزایش فشارخون، هیپرگلیسمی، نارسایی کبد، هیپرکلسمی، تغییر وضعیت ذهنی، تشنج و هیرسوتیسم (پرمویی) است. سیکلوسپورین عوارض بسیار کمی برای مغز استخوان ایجاد می‌کند. اگرچه موارد زیادی از لنفوما و سایر سرطان‌ها (مانند کاپوزی سارکوما، سرطان پوست) در بیماران پیوند شده دریافت‌کننده سیکلوسپورین مشاهده شده، اما سایر داروهای سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی نیز می‌توانند دریافت‌کنندگان را در معرض سرطان قرار دهند. برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که تومورها پسَ از درمان با سیکلوسپورین در اثر القای TGF-β با دارو که باعث تحریک حملهٔ توموری و متاستاز می‌شود، به وجود می‌آیند.

سیکلوسپورین به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروهای سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی، به‌ویژه گلوکوکورتیکوئیدها، تجویز می‌شود. این دارو با موفقیت به‌عنوان تنها داروی سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی در موارد پیوندهای کلیه و پانکراس و کبد گرفته

1- Cyclosporine
2- Immunophlin

جدول ۱-۵۵ کاربردهای بالینی داروهای سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی

منبع	عوامل سرکوب‌کنندهٔ مورد استفاده	پاسخ
بیماری‌های خودایمنی		
پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (ITP)	پردنیزون[۱]، وین‌کریستین، گاهی سیکلوفسفامید، مرکاپتوپورین یا آزاتیوپرین، اغلب دوز بالای گاماگلوبولین، جاذب‌های ایمنی پلاسمایی یا تعویض پلاسما	معمولاً خوب
آنمی همولیتیک خودایمنی	پردنیزون[۱]، سیکلوفسفامید، کلرامبوسیل، مرکاپتوپورین آزاتیوپرین، دوز بالای گاماگلوبولین	معمولاً خوب
گلومرولونفریت حاد	پردنیزون[۱]، مرکاپتوپورین، سیکلوفسفامید	معمولاً خوب
آنتی‌بادی‌های اکتسابی ضدفاکتور XIII	سیکلوفسفامید به اضافه فاکتور XIII	معمولاً خوب
اختلالات بافتی خود واکنش‌دهنده (بیماری‌های خودایمن)[۲]	پردنیزون، سیکلوفسفامید، متوترکسات اینترفرون α و β آزاتیوپرین، سیکلوسپورین، اینفلکسی‌ماب، اتانرسپت، آدالیموماب	اغلب خوب، متغیر
بیماری ایزوایمیون		
بیماری همولیتیک نوزاد	ایمونوگلوبولین $Rh_0(D)$	عالی
پیوند عضو		
کلیه	سیکلوسپورین، آزاتیوپرین، پردنیزون، ALG، OKT3، تاکرولیموس، بازیلیکزیماب[۳]، داکلی‌زوماب[۳]، سیرولیموس	خیلی خوب
قلب	سیکلوسپورین، آزاتیوپرین، پردنیزون، ALG، OKT3، تاکرولیموس، بازیلیکزیماب[۳]، داکلی‌زوماب[۳]، سیرولیموس	خوب
کبد	سیکلوسپورین، پردنیزون، آزاتیوپرین، تاکرولیموس، سیرولیموس	نسبتاً خوب
مغز استخوان	سیکلوسپورین، سیکلوفسفامید، پردنیزون، متوترکسات، ALG	خوب
جلوگیری از تکثیر (پرولیفراسیون سلولی)		
استنت‌های کرونری	سیرولیموس (استنت‌های تلقیح شده با دارو)	خوب
دژنراسیون ماکولار نئوواسکولار	رانیبیزوماب (طبقه‌بندی شده)، بواسیزوماب (طبقه‌بندی نشده)	نسبتاً خوب

۱. داروی برگزیده

۲. برای لوپوس اریتماتوس سیستمیک، آرتریت روماتوئید، اسکلرودرم، درماتومیوزیت، بیماری بافتی مخلوط، مولتیپل اسکلروز، گرانولوماتوز وگنر، هپاتیت مزمن فعال، نفروز لیپوئید، بیماری التهابی روده نیز کاربرد دارد.

۳. بازیلیکزیماب و داکلی‌زوماب تنها در مورد پیوند کلیه کاربرد دارند.

شده از جسد[۱] به کار گرفته شده است. همچنین در پیوند قلب بسیار سودمند است. این دارو در ترکیب با متوترکسات یک رژیم پروفیلاکتیک استاندارد برای جلوگیری از بیماری پیوند علیه میزبان پس از پیوندهای آلوژنیک محسوب می‌شود. این دارو همچنین در درمان طیفی از بیماری‌های خودایمنی شامل یووئیت[۲]، آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و آسم مفید است. ترکیب این دارو با داروهای جدیدتر در مطالعات تجربی و بالینی که سرکوب سیستم ایمنی با عوارض کمتر مورد نیاز بوده، اثربخشی قابل توجهی نشان داده است. فرمولاسیون‌های جدیدتر این دارو با شرایط بهتر تحمل برای بیمار (قرص‌های کوچک‌تر با مزهٔ بهتر) و فراهمی‌زیستی بیشتر به بازار آمده‌اند.

تاکرولیموس[۳]

تاکرولیموس (FK506)، آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی تولید شده *Streptomyces tsukubaensis* است. از لحاظ شیمیایی شباهتی با سیکلوسپورین ندارد ولی مکانیسم عمل هر دو یکسان است. هر دو دارو به ایزومرازهای پپتیدیل - پرولیل سیتوپلاسمی که به فراوانی در تمام بافت‌ها یافت می‌شوند، اتصال پیدا می‌کنند. سیکلوسپورین به سیکلوفیلین و تاکرولیموس به پروتئین ایمونوفیلین متصل‌شونده به **FK (FKBP)** متصل می‌شود. هر دو این کمپلکس‌ها، کلسینورین را که برای

1- Cadaveric transplants 2- Uveitis

3- Tacrolimus

فعال‌سازی فاکتور رونویسی NF-AT مختص سلول T ضروری است، مهار می‌کنند.

شواهد نشان داده است که تاکرولیموس، ۱۰۰-۱۰ مرتبه در مهار پاسخ‌های ایمنی قوی‌تر از سیکلوسپورین عمل می‌کند. تاکرولیموس نیز برای همان اندیکاسیون‌های سیکلوسپورین به‌ویژه برای پیوند سلول بنیادی و اندام‌ها تجویز می‌شود. مطالعات انجام شده در چندین مرکز در ایالات متحده و اروپا ثابت کرده‌اند که میزان بقای عضو پیوند شده و نیز بیمار، با هر دو دارو یکسان است. تاکرولیموس برای جلوگیری از رد پیوند ارگان‌های جامد حتی پس از شکست درمان استاندارد برای رد پیوند مزمن از جمله آنتی‌بادی‌های ضدسلول T مفید بوده است. در حال حاضر تاکرولیموس داروی استاندارد پروفیلاکتیک (اغلب در ترکیب با متوترکسات یا میکوفنولات موفتیل) است بیماری پیوند علیه میزبان (GVH) است.

تاکرولیموس، به‌صورت خوراکی یا وریدی تجویز می‌شود. نیمه عمر شکل وریدی آن ۱۲-۹ ساعت است. همانند سیکلوسپورین، این دارو هم با آنزیم‌های P450 در کبد متابولیزه می‌شود و از اینرو احتمال تداخلات دارویی وجود دارد. دوزاژ دارو با سطح خونی آن در حالت پایدار مشخص می‌شود. عوارض آن مشابه سیکلوسپورین است و شامل عوارض کلیوی، سمیت عصبی، هیپرگلیسمی و افزایش فشارخون هیپرکالمی و شکایت‌های گوارشی است.

به دلیل سودمندی تاکرولیموس سیستمیک در درمان برخی بیماری‌های پوستی (درماتولوژیک)، محصول موضعی از آن در حال حاضر در دسترس قرار دارد. پمادهای تاکرولیموس به‌تازگی در درمان درماتیت‌ها و پسوریازیس‌های آتوپیک به‌کار گرفته شده‌اند.

مهارکننده‌های پیام‌رسانی (سیگنال) تکثیر

دسته جدیدی از مهارکننده‌های سیگنال (PSIs) تکثیر **سیرولیموس** (راپامایسین) و مشتق آن **اورولیموس** می‌باشند. مکانیسم اثر PSIs از مهارکننده‌های کلسی‌نورین متفاوت است. سیرولیموس به پروتئین ۱۲ متصل شونده به FK506 ایمونوفیلین در گردش متصل می‌گردد، که منجر به یک کمپلکس فعال شده فعالیت کینازی در پستانداران و هدف مولکولی راپامایسین (mTOR) را مهار می‌کند. mTOR جزء کلیدی کمپلکس مسیر سیگنال‌های داخل سلولی درگیر در فرآیندهای سلولی مانند رشد سلول و تکثیر، آنژیوژنز و متابولیسم، است.

بنابراین، بلوکه‌کردن mTOR سرانجام می‌تواند موجب مهار تکثیر سلول‌های T که توسط اینترلوکین راه‌اندازی شده، بشود. هر دو داروی اورولیموس و سیرولیموس ممکن است تکثیر سلول‌های B و تولید ایمونوگلوبولین را مهار کنند.

سیرولیموس فقط به‌عنوان داروی خوراکی در دسترس است. نیمه عمر آن حدود ۶۰ ساعت بوده درحالی که نیمه عمر اورولیموس قریب ۴۳ ساعت است. هر دو دارو به‌سرعت جذب شده و حذف دارو مشابه حذف سیکلوسپورین و تاکرولیموس، وجود سوبسترایی برای سیتوکروم P450 3A و هم گلیکوپروتئین P، است. از اینرو، تداخل‌های دارویی قابل ملاحظه‌ای ممکن است اتفاق بیفتد. برای مثال، مصرف همراه سیکلوسپورین ممکن است سطوح پلاسمایی سیرولیموس و اورولیموس را طوری افزایش دهد که سطوح دارویی نیاز به پایش داشته باشند. محدوده دوز هدف این داروها بسته به مصرف بالینی تغییر می‌کند.

سیرولیموس به تنهایی و نیز در ترکیب با سایر ترکیبات سرکوب‌کنندهٔ ایمنی (کورتیکواستروئیدها، سیکلوسپورین، تاکرولیموس و میکوفنولات موفتیل) با موفقیت سبب جلوگیری از رد پیوند (آلوگرافت‌های) ارگان‌های جامد شده است. این دارو برای پیشگیری از بیماری مزمن و مقاوم به درمان با استروئید پیوند علیه میزبان در دریافت‌کنندگان پیوند سلول بنیادی هماتوپویتیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. سیرولیموس موضعی نیز در برخی بیماری‌های درماتولوژیک استفاده می‌شود و همچنین به‌همراه سیکلوسپورین در درمان اووئورتینیت[1] مؤثر است. به تازگی مشخص شده است که استنت‌های قلبی ترشح‌کنندهٔ سیرولیموس[2] می‌تواند در کاهش رد پیوند استنوز قلب و عوارض جانبی بیشتر قلبی مفید باشد. به نظر می‌رسد این فواید ناشی از اثرات ضدپرولیفرایتو آن باشد. اورولیموس داروی جدیدتری است که از لحاظ بالینی مشابه سیرولیموس در پیوند بافت جامد عمل می‌کند به عنوان عامل درمانی انسانی برای درمان گیرنده‌های آلوگرافت قلبی مزمن در ناهنجاری عروقی عمل می‌کند.

سمیت PSIs شامل سرکوب شدید مغز استخوان (به‌ویژه ترومبوسیتوپنی) عوارض کبدی، اسهال، هیپرتری‌گلیسیریدمی، پنومونیت و سردرد است. به دلیل اینکه هنگام استفاده از مهارکننده‌های کلسی‌نورین، نفروتوکسیستی اصلی‌ترین نگرانی است و همچنین سمیت کلیوی در PSIs کمتر است، لذا

1- *Uveoretinitis*
2- Sirolimus-eluting coronary stents

سیرولیموس امروزه به‌صورت رایج مورد استفاده قرار می‌گیرد زیرا سمیت کلیوی در آن کمتر دیده می‌شود. با این حال، استفاده افزایش یافته در رژیم‌های پیوند سلول بنیادی به‌عنوان پروفیلاکسی بیماری میزبان علیه پیوند، به‌خصوص وقتی در ترکیب با تاکرولیموس باشد، موجب افزایش بروز سندرم همولیتیک ـ اورمیک شده است.

میکوفنولات موفتیل[1]

میکوفنولات موفتیل (MMF)، مشتق نیمه سنتزی اسید میکوفنولیک است که از کپک *Penicilium glaucus* جدا شده است. در محیط آزمایشگاه این دارو با مهار دوباره‌سازی، پورین‌ها سبب مهار پاسخ‌های لنفوسیت‌های B و T شامل پاسخ‌های میتوژنی و مخلوط لنفوسیتی می‌شود. این دارو در بدن با هیدرولیز به میکوفنولیک اسید تبدیل می‌شود که جزء فعال سرکوب‌کنندهٔ ایمنی است، امّا برای افزایش‌دادن فراهمی‌زیستی آن به‌صورت MMF سنتز و به همان صورت هم استفاده می‌شود.

این دارو در هر دو شکل خوراکی و تزریقی وریدی وجود دارد. شکل خوراکی آن به‌سرعت به میکوفنولیک اسید متابولیزه می‌شود. اگرچه این امر از طریق سیستم سیتوکروم P450 3A انجام نمی‌شود. با این وجود هنوز برخی تداخلات دارویی محتمل است. سطوح پلاسمایی دارو، مرتب پایش می‌شود.

میکوفنولات موفتیل در موارد رد پیوند مقاوم در بیماران تحت پیوند عضو توپر و در ترکیب با پردنیزون به‌عنوان جایگزینی برای سیکلوسپورین یا تاکرولیموس در بیمارانی که قادر به تحمل این داروها نیستند، کاربرد دارد. خواص ضدتکثیر آن، آن را داروی خط اول برای پیشگیری یا کاهش واسکولوپاتی مزمن آلوگرافت در گیرنده‌های پیوند قلب، کرده است. مایکوفنولات مفتیل به‌عنوان پروفیلاکسی و برای درمان بیماری میزبان علیه پیوند حاد و مزمن در بیماران پیوند سلول بنیادی خونساز، مورد استفاده قرار می‌گیرد. موارد جدیدتر استفاده از MMF به‌عنوان سرکوبگر سیستم ایمنی شامل نفریت لوپوسی، آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده و برخی بیماری‌های پوستی است.

عوارض ناشی از MMF شامل اختلالات گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکم) سردرد، افزایش فشارخون و میلوساپرس برگشت‌پذیر (به‌ویژه نوتروپنی) است.

تالیدومید

دارویی آرامش‌بخش است که از دهه ۱۹۶۰ فروش آن به علت اثرات تراتوژنیک خطرناک آن در زمان مصرف در طول دوران بارداری ممنوع شد. با این وجود، این دارو اثرات تعدیل‌کنندگی[2] واضحی روی سیستم ایمنی دارد و به تازگی هم برای درمان بیماری‌های فعال و هم در کارآزمایی‌های بالینی برای بیش از ۴۰ بیماری مختلف به کار برده شده است. این دارو سبب مهار رگ‌زایی (آنژیوژنز) می‌شود. اثرات ضدالتهابی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی داروی تالیدومید[3] سبب مهار TNF-α، کاهش فاگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها، افزایش تولید IL-10، تغییر میزان بیان مولکول‌های چسبنده و افزایش ایمنی سلولی به دلیل واکنش‌های متقابل خود با سلول T می‌شود. مطالعه اعمال پیچیدهٔ این دارو همانند کاربردهای بالینی آن ادامه دارد.

در حال حاضر این دارو در درمان مولتیپل میلوما در درمان اولیه و نیز نوع مقاوم عودکرده، به کار می‌رود. بیماران بیشتر طی ۳-۲ ماه از شروع دارو علائمی از پاسخ را نشان می‌دهند. میزان پاسخ‌دهی ۲۰ تا ۷۰٪ است. زمانی که با دگزامتازون تجویز شود در بیماری میلوما میزان پاسخ به ۹۰٪ یا بیشتر در برخی مطالعات رسیده است. بسیاری از بیماران پس از زمان طولانی حداکثر ۱۸-۱۲ ماه در بیماری مقاوم و حتی طولانی‌تر برای بیمارانی که در زمان تشخیص تحت درمان قرار گرفته‌اند به دارو پاسخ می‌دهند. موفقیت این دارو در درمان میلوما سبب انجام کارآزمایی‌های بالینی نتایج مختلف روی بیماری‌های دیگر، از قبیل سندرم میلودیسپلاستیک لوسمی حاد میلوژنی و بیماری پیوند علیه میزبان و نیز تومورهای جامد مانند سرطان کولون، کارسینومای سلول کلیه، ملانوما و بیماری پروستات، تا به امروز شده است. تالیدومید سال‌ها در درمان برخی تظاهرات جذام استفاده شده است و در ایالات متحده یک بار دیگر به‌عنوان داروی جذام اریتما ندوزوم معرفی شده است. این دارو در کنترل تظاهرات بالینی لوپوس اریتماتوس نیز مفید است.

طیف اثرات جانبی این دارو گسترده است. مهم‌ترین عارضه آن خاصیت تراتوژنیسیته آن است و به این دلیل تجویز و مصرف تالیدومید به دقت توسط کارخانه سازنده تنظیم می‌شود. سایر عوارض جانبی این دارو شامل نوروپاتی محیطی، یبوست، بثورات، خستگی، هیپوتیروئیدیسم و افزایش خطر ترومبوز عروق عمیق است. ترومبوز، به خصوص در جمعیت با بدخیمی خونی،

1- Mycophenolate mofetil
2- Immunonomodulatory
3- Thalidomide

به اندازه‌ای شایع است که وقتی درمان تالیدومید شروع می‌شود، بیماران روی یک نوع ضدانعقاد قرار می‌گیرند. با دانستن عوارض سمی جدی و خطرناک این دارو تلاش بسیاری برای ساختن آنالوگ‌های آن انجام شده است. مشتقات تالیدومید با خاصیت تعدیل‌کنندگی ایمنی، **IMiDها** نامیده می‌شوند. برخی از این عوامل در تنظیم سیتوکین‌ها و تکثیر سلول‌های T بسیار قدرتمندتر از تالیدومید هستند. **لنالیدومید**[1] یک IMiD است. بررسی‌ها در حیوانات و مطالعات آزمایشگاهی نشان داده که اثر آن همانند تالیدومید است، ولی دارای عوارض سمی کمتر و به‌خصوص تراتوژنیسیته پایین‌تر است. لنالیدومید توسط FDA در پی کارآزمایی‌هایی که سودمندی آن را در درمان سندرم میلودیسپلاستیک (با حذف کروموزوم 5q31 نشان داد) به تأیید رسید. کارآزمایی بالینی مفیدبودن لنالیدومید در درمان میلومای عود کرده یا مقاوم را نشان داده است. **پومالیدومید** (که اصالتاً CC-4047 نامیده می‌شود) یک IMiD جدید خوراکی دیگری است که توسط FDA به تأئید رسیده است. همچون سایر IMiDs این دارو مکانیسم عمل متفاوتی نظیر فعالیت ضد آنژیوژنیک، مهار TNFα و تحریک آپوپتوز و فعالیت سلول T سیتوتوکسیک دارد اغلب کارآزمایی بالینی پومالیدومید در بیماران مبتلا به میلومای عودکرده یا مقاوم در سال ۲۰۱۳ تأئید می‌رسد. هم لنالیدومید و هم پومالیدومید اثرات جانبی شبیه تالیدومید دارد.

داروهای سیتوتوکسیک

آزاتیوپرین[2]

پیش داروی مرکاپتوپورینی است و همانند آن عملکرد آنتی‌متابولیتی دارد (فصل ۵۴ را ببینید). اگرچه اثرگذاری آن به واسطهٔ تبدیل به مرکاپتوپورین و سایر متابولیت‌های آن انجام می‌شود، اما برای سرکوب سیستم ایمنی در انسان‌ها این دارو خیلی بیشتر از مرکاپتوپورین استفاده می‌شود. این داروها نوع اصلی گروه آنتی‌متابولیتی داروهای سیتوتوکسیک سرکوب‌کنندهٔ ایمنی است و به نظر می‌رسد که بسیاری از داروهای دیگر که سبب مرگ سلول‌های در حال تکثیر می‌شوند، نیز به همین صورت در مورد پاسخ‌های ایمنی اثر خود را اعمال می‌کنند.

آزاتیوپرین به خوبی از مسیر گوارشی جذب و بیشتر به مرکاپتوپورین متابولیزه می‌شود. گزانتین اکسیداز قسمت عمده داروی فعال را قبل از ترشح به ادرار به ۶ ـ تیواوریک اسید تبدیل می‌کند. پس از مصرف، بخش کوچکی از دارو به فرم بدون تغییر و نیز مقدار کمی هم به‌صورت مرکاپتوپورین از کلیه‌ها دفع می‌شوند و در بیماران آنوریک یا آنفریک (بدون کلیه) ممکن است سمیت دارو حتی تا ۲۰ برابر افزایش پیدا کند. از آنجایی که بیشتر غیرفعال‌سازی دارو به واسطه گزانتین اکسیداز انجام می‌شود؛ در بیمارانی که برای کنترل هیپراوریسمی، آلوپورینول (فصول ۳۶ و ۵۴ را ببینید) مصرف می‌کنند نیز دوز آزاتیوپرین برای جلوگیری از عوارض بیش از حد باید به یک سوم دوز معمول کاهش یابد.

به نظر می‌رسد که آزاتیوپرین و مرکاپتوپورین با تداخل با متابولیسم اسیدهای نوکلئیک پورینی در مراحلی که برای تکثیر سلول‌های لنفوئید پس از تحریک با آنتی‌ژن به آنها نیاز است، سبب سرکوب سیستم ایمنی می‌شوند و بنابراین آنالوگ‌های پورینی، عوامل سیتوتوکسیکی هستند که موجب تخریب سلول‌های لنفوئیدی تحریک شده می‌شوند. اگرچه برای سنتز آنتی‌بادی‌های مورد نظر توسط پلاسماسل‌ها، سنتز مداوم RNA پیک ضروری است، اما به نظر می‌رسد این آنالوگ‌ها عوارض کمتری روی این فرآیند نسبت به سنتز اسید نوکلئیک در سلول‌های در حال تکثیر داشته باشند. ایمنی سلولی نیز همانند پاسخ‌های با آنتی‌بادی اولیه و ثانویه در سرم می‌تواند با این داروهای سیتوتوکسیک مهار شود.

اثر این دو دارو در نگهداری آلوگرافت‌های کلیه مشخص است و ممکن است در پیوند سایر بافت‌ها نیز مفید واقع شوند. این آنتی متابولیت‌ها با موفقیت نسبی در کنترل گلومرولونفریت و کنترل تظاهرات کلیوی لوپوس اریتماتوس سیستمیک استفاده شده‌اند. همچنین به نظر می‌رسد که در برخی موارد ابتلای به آرتریت روماتوئید، بیماری کرون و مولتیپل اسکلروز نیز مفید باشند. این دو دارو گاهی در درمان پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک مقاوم به پردنیزون با واسطهٔ آنتی‌بادی و آنمی‌های همولیتیک خودایمن تجویز می‌شوند.

اصلی‌ترین عارضه آزاتیوپرین و مرکاپتوپورین سرکوب مغز استخوان است که اغلب با لکوپنی تظاهر پیدا می‌کند، گرچه آنمی و ترومبوسیتوپنی نیز گاهی اتفاق می‌افتند. بثورات جلدی، تب، تهوع و استفراغ و گاهی اسهال و نیز علائم گوارشی در دوزهای بالاتر دیده می‌شوند. اختلالات کبدی (با مشخصه سطح بسیار بالای آلکالین فسفاتاز) و یرقان خفیف و گهگاه به‌ویژه در بیمارانی که از پیش دچار اختلالات کبد بوده باشند، پیش می‌آید.

1- Lenalidomide
2- Azathioprine

سیکلوفسفامید[1]

این داروی آلکیله‌کننده در حال حاضر یکی از مؤثرترین داروهای سرکوب‌کنندهٔ ایمنی است. سیکلوفسفامید سبب اختلال در سلول‌های لنفوئیدی در حال تکثیر می‌شود (فصل ۵۴) اما DNA و سایر مولکول‌های برخی سلول‌های در حال استراحت را نیز آلکیله می‌کند: مشاهده شده است که دوزهای خیلی زیاد دارو (‎>۱۲۰mg/kg‎ وریدی طی چندین روز) می‌تواند مقاومت بارزی به آنتی‌ژن جدید (در صورت تجویز دارو به‌صورت همزمان یا مدت کوتاهی پس از مواجهه با آنتی‌ژن) ایجاد کند. دوزهای پایین‌تر، علیه بیماری‌های خودایمنی (از جمله لوپوس اریتماتوس سیستمیک) و نیز در بیماران دچار آنتی‌بادی‌های اکتسابی ضدفاکتور XIII، سندرم‌های خونریزی‌دهنده، آنمی همولیتیک خودایمن، آپلازی سلول قرمز خام ناشی از آنتی‌بادی و گرانولوماتوز وگنر[2] مفید بوده است.

درمان با دوزهای زیاد سیکلوفسفامید با خطر بالای پانسیتوپنی و سیستیت (التهاب مثانه) هموراژیک همراه است، که بیشتر در اعمال جراحی نجات‌بخش با پیوند سلول بنیادی استفاده می‌شود. اگرچه به نظر می‌رسد که سیکلوفسفامید در موارد پیوند سلول مغز استخوان یا ایمنی، مقاومت ایجاد می‌کند اما استفاده از آن نمی‌تواند جلوی سندرم بیماری پیوند علیه میزبان که احتمال دارد متعاقب عمل ایجاد شود، و در صورت جوربودن ضعیف سازگاری بافتی[3] (با وجود سرکوب شدید ایمنی با دوزهای بالای سیکلوفسفامید) فرد دهنده، بسیار جدی یا کشنده باشد، را بگیرد. این دارو ممکن است سبب سیستیت هموراژیک شود که توسط **مسنا** درمان می‌شود. سایر عوارض جانبی با سیکلوفسفامید، تهوع، استفراغ، عوارض قلبی و اختلال در الکترولیت‌ها است.

مهارکننده‌های سنتز پیریمیدین

لفلونامید[4]، مهارکننده‌های سنتز پیریمیدین پیش داروی مهارکنندهٔ سنتز پیریمیدین (به‌طور نسبی در مقایسه با سنتز پورین) است. **تری‌فلونوماید** متابولیت فعال لنفولوماید است. این داروها به طور برگشت‌پذیری آنزیم‌های میتوکندری، دی هیدرو و آت‌دهیدروژناز، که مسئول سنتز پیریمیدین است را مهار نموده و فعال‌سازی لنفوسیت را مهار می‌کند. این داروها اثرات ضد التهابی و تعدیل‌کنندگی ایمنی دارند.

به‌صورت خوراکی فعال است و متابولیت فعال آن نیمه عمری در حدود چند هفته دارد. بنابراین دارو باید ابتدا با دوز افزایشی تجویز شود، اما پس از رسیدن به حالت تعادل می‌تواند به‌صورت یک بار در روز نیز تجویز شود. هم‌اکنون فقط برای درمان آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود، اما مطالعاتی برای استفادهٔ ترکیبی این دارو با میکوفنولات موفتیل در طیفی از بیماری‌های خودایمنی و التهابی پوست، همین طور، حفاظت از آلوگرافت‌ها و پیوند اندام جامد در دست انجام است. این دارو به نظر می‌رسد که اثر ضدویروسی نیز (براساس مطالعات حیوانی) داشته باشد. سمیت آن شامل افزایش سطح آنزیم‌های کبد، اختلال کلیه و اثرات تراتوژنیک است. شیوع پایینی از اثرات قلبی عروقی (آنژین، تاکی‌کاردی) در مطالعات بالینی روی این بیماری گزارش شده است.

تری‌فلونومید یک داروی تأئید شده توسط FDA در درمان مالتیپل اسلکروز عودکننده کاربرد دارد. اگرچه که نقش تعدیل‌کنندگی ایمنی دارد اما مکانیسم دقیق آن هنوز مشخص نیست. پیشنهاد می‌شود که سبب کاهش تعداد لنفوسیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. این دارو بصورت یک باردر روز مصرف می‌شود. برخلاف لنفولونوما نیازمند دوز بارگیری نمی‌باشد. اثرات جانبی‌تری فلونومید مشابه لنفولونوماید است و در زنان باردار و بیماری‌های کبدی منع مصرف دارد. بروز نوتروپنی در بیماران که دارو را مصرف می‌کنند. ۱۵٪ بوده و در بیمارانی که تعداد پلاکت آن‌ها کاهش یافته ۱۰٪ است.

هیدروکسی‌کلروکین[5]

داروی ضدمالاریا با ویژگی‌های سرکوب‌کنندگی ایمنی است. به نظر می‌رسد این دارو با افزایش pH لیزوزوم‌ها و اندوزوم‌ها از تجزیهٔ داخل سلولی آنتی‌ژن و قرارگرفتن پپتیدهای آن بر روی مولکول‌های MHCII جلوگیری می‌کند و در نتیجه موجب کاهش فعال‌سازی سلول‌های T می‌شود.

از این دارو به علت داشتن خواص سرکوبگری ایمنی در درمان تعدادی بیماری‌های خودایمنی مثل آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوس سیستمیک استفاده می‌شود. همچنین در درمان و جلوگیری از بیماری پیوند علیه میزبان پس از پیوند آلوژنیک سلول بنیادی نیز کاربرد دارد.

سایر داروهای سیتوتوکسیک

سایر عوامل سیتوتوکسیک از جمله **وین‌کریستین**، **متوترکسات** و **سیتارابین** (فصل ۵۴ را ببینید) نیز ویژگی‌های سرکوب‌کننده ایمنی دارند. متوتروکسات به گستردگی در آرتریت روماتوئید

1- Cyclophosphamide
2- Wegener's granolomatosis
3- Histocompatibility
4- Leflunamide
5- Hydroxychlorquine

(فصل ۳۶) و نیز درمان بیماری پیوند علیه میزبان استفاده می‌شود. اگرچه می‌توان از سایر داروها برای سرکوب ایمنی استفاده کرد، اما استفاده از آنها به فراوانی آنتاگونیست‌های پورینی رایج نیست و اندیکاسیون آن‌ها به‌عنوان سرکوبگر ایمنی کمتر قابل قبول است. استفاده از متوترکسات (که می‌تواند به‌صورت خوراکی تجویز شود) در بیمارانی با واکنش‌های ایدیوسنکراتیک به آنتاگونیست‌های پورینی منطقی است. آنتی‌بیوتیک داکتینومایسین نیز در برخی موارد با موفقیت در مواقع احتمال رد پیوند کلیه استفاده شده است. وین‌کریستین در درمان پورپورای ایدیوپاتیک ترومبوسیتوپنیک مقاوم به پردنیزون کاملاً مفید بوده است. مشخص شده که آلکالوئید وینکایی مشابه آن یعنی **وین‌بلاستین** در محیط آزمایشگاه با اتصال به واحدهای میکروتوبول در داخل سلول‌ها، از دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها و آزادشدن هیستامین و سایر ترکیبات اثرگذار روی رگ (وازواکتیو) جلوگیری کرده است.

پنتوستاتین[1] مهارکنندهٔ آدنوزین دآمیناز است که بیشتر به عنوان داروی ضدنئوپلاسم در بدخیمی‌های لنفوئیدی تجویز و لنفوپنی بارزی ایجاد می‌کند. درحال حاضر از این دارو به وفور برای درمان بیماری پیوند علیه میزبان مقاوم به استروئید پس از پیوند آلوژنیک سلول بنیادی و همین طور در رژیم‌های نگهدارنده قبل از این گونه پیوندها به منظور سرکوب شدید سیستم ایمنی برای جلوگیری از رد آلوگرافت استفاده می‌شود.

عوامل متفرقه

سه عامل تعدیل‌کننده ایمنی دیگر که توسط FDA به تأئید رسیده‌اند در درمان مالتیپل اسکلروز عودکننده به تأئید رسیده‌اند.

دی‌متیل‌فومارات[2] (DMF) یک استرمیتیل فوماریک اسید است. مکانیسم دقیق اثر آن مشخص نیست. اگرچه به نظر می‌رسد فاکتور شبیه هسته‌ای نوع ۲ (مشتق ارتیروئید) (NFR-2) را مهار می‌کند. فعال شدن مسیر NFR-2 مسیر رونویسی سبب کاهش مسیر اکسیدایتو استرس شده و دمیلیناسیون را تقویت می‌کند. به نظر می‌رسد که سلول‌های عصبی را از التهاب محافظت می‌کند. DMF بصورت خوراکی تجویز می‌شود. لنفوپنی ناشی از آن بسیار معنی‌دار است لذا شمارش سلول‌های خونی بایستی بصورت منظم، در صورت بروز عفونت فعال، مورد بررسی قرار گیرد. بروز گر گرفتگی در صورت آغاز درمان رخ می‌دهد. سایر عوارض جانبی شامل تهوع، اسهال، درد شکمی، افزایش آنزیم کبدی و ائوزینوفیلی است.

گلاتیرامر استات[3] (GA) مخلوطی از پلی‌پتپید سنتتیک و ۴ آمینو اسید (L- گلوتامید اسید، L- آلانین، L- لیزین و L- تیروزین) در یک نسبت ثابت مولی است. مکانیسم اثر تعدیل کنندگی در مالتیپل اسکروز ناشناخته است. مطالعات نشان می‌دهد که GA خود تنظیمی کاشی پاسخ ایمنی را به آنتی‌ژن میلین با القا و فعال سازی سلول‌های T سرکوب گر (به سیستم ایمنی مرکزی مهاجرت می‌کنند) سبب می‌شود. بصورت تزریق زیر جلدی (نه بصورت وریدی) در دوزها و برنامه‌ها متغیر تجویز می‌شود. سمیت آن شامل ازدیاد حساسیت پوستی و لیپوآترونی و نکروز پوستی در محل تزریق می‌باشد. سایر عوارض جانبی شامل گر گرفتگی، درد قفسه سینه، دیس‌پنه، گرفتگی عضلات گلو و تپش قلب است که تمام این عوارض بصورت متوسط و خود محدود شونده هستند.

فینگولیمودهیدروکلراید[4] (FH) یک مدولار گیرند اسفنگلوسین ۱- فسفات (S1P) است که از متابولیت قارچی مایرویسن مشتق می‌شود. گیرنده S1P (زیر واحد ۱) ترشح لنفوسیت از گره لنفاوی و تیموس را کنترل می‌کند. FH به فینگو لیمود فسفات متابولیزه می‌شود، که نهایتاً به گیرنده S1P متصل شده و نهایتاً تعداد لنفوسیت محیط و سیستم عصبی مرکزی را کاهش می‌دهد. گیرنده (S1P) و در نورون‌ها بیان می‌شود. بنابراین FH می‌تواند بر نورودژنراسیون، گلیوزیس و مکانیسم‌های بهبودی در آندوژن تأثیر بگذارد. FH می‌تواند سبب سمیت جدی قلبی شامل برادیکاردی، افزایش فاصله QT و آریتمی شود. به دلیل شکایت از این عوارض دارو نیازمند پایش قلبی به مدت ۶ ساعت پس از تجویز آن است.

مصرف آن در بیماران مبتلا به بلوک درجه III, II قلبی، افزایش فاصله QTc، سکته میوکاردی اخیر و نارسایی قلبی منع مصرف دارد. عارضه جانبی کمتر شایع آن ادم ماکولا، افزایش آنزیم کبدی، سردرد، اسهال و سرفه می‌باشد. این دارو توسط سیتوکرم P450 متابولیزه می‌شود بنابراین در حین درمان ترکیبی با سایر داروهای مؤثر بر سیستم سیتوکرم P450 احتیاط لازم است.

آنتی‌بادیِ‌های سرکوب‌کنندهٔ ایمنی

ابداع تکنولوژی هیبریدوما[5] در ۱۹۷۵ توسط Milstain و Kohler انقلابی در عرضهٔ آنتی‌بادی بر پا کرد و بیشتر سبب افزایش میزان خلوص و اختصاصی بودن آنتی‌بادی‌های مورد استفاده در

1- Pentostatine
2- Dimethy fumurute (DM)
3- Glatiramer Acetat. (GA)
4- Fingolimode hydrochloride
5- Hybridoma

طب بالینی و آزمون‌های آزمایشگاهی تشخیصی شد. هیبریدوما مرکب از سلول‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی (سلول‌های B) است که با سلول‌های پلاسموسیتی نامیرا[1] ادغام شده‌اند. آن دسته از سلول‌های هیبریدومایی را که پایدار هستند و آنتی‌بادی دلخواه را تولید می‌کنند می‌توان به منظور تولید آنتی‌بادی برای کشت انبوه، تکثیر کرد. هم‌اکنون تجهیزات تخمیر در مقیاس وسیع برای این منظور در کارخانجات داروسازی استفاده می‌شوند.

بـه تـازگی از زیست‌شـناسی مـولکولی بـرای تـولید آنـتی‌بادی‌های مـونوکلونال استفاده شده است. کتابخانه‌های ترکیبی DNAهـای کـدکننده‌های زنـجیره سـبک و سـنگین ایمونوگلوبولین بیان شده روی سطح بـاکتریوفاژها در مـقابل آنتی‌ژن‌های خالص شناسایی و غربال می‌شوند. نتیجه یک قطعه از آنتی‌بادی با ویژگی و تمایل (افینیتی) بالا به آنتی‌ژن مورد نظر خواهد بود. از این روش برای تولید آنـتی‌بادی‌های اخـتصاصی عـلیه ویـروس‌ها (بـرای HIV)، پـروتئین‌های بـاکتریایی، آنتی‌ژن‌های توموری و حتی سیتوکین‌ها استفاده می‌شود. چندین آنتی‌بادی تولید شده با این شیوه برای استفاده در انسان به تأیید FDA رسیده‌اند.

از سایر تکنیک‌های مهندسی ژنتیک برای تولید نسخه‌های کایمریک و انسانی شدهٔ آنتی‌بادی‌های مـونوکلونال مـوشی بـه منظور کاهش آنتی‌ژنیسته و افزایش نیمه عمر آنتی‌بادی در بیمار استفاده شـده است. آنـتی‌بادی‌های مـوشی مـورد اسـتفاده در انسان‌های بیمار، سبب تـحریک تـولید آنـتی‌بادی‌های انسـانی ضدموشی (HAMAها)[2] مـی‌شود کـه پـروتئین‌هایی بـا مـنشأ موشی را به‌سرعت پاک می‌کنند. انسانی‌کردن آنتی‌بادی شامل جایگزین‌کردن قسمت اعظم آنتی‌بادی موشی با منطقهٔ معادل انسانی آن است، درحالی که فقط ناحیهٔ متغیر اختصاصی بـرای آنتی‌ژن دست نـخورده بـاقی بـماند. آنـتی‌بادی‌های کـایمریک موشی ـ انسانی نیز شبیه این نوع آنتی‌بادی هستند با این تفاوت که اجزای موشی آن کمتر، تغییر داده شده‌اند. درحال حاضر برای نام‌گذاری این آنتی‌بادی‌های مهندسی شده از پسوند "Umab" یا "Zumab" بـرای آنـتی‌بادی‌های انسـانی شـده و "imab" یـا "Ximab" برای انواع کایمریک استفاده می‌شود. مجموعهٔ این فرآیندها در کاهش یا جلوگیری از تولید HAMA علیه بسیاری از آنتی‌بادی‌های که در ادامه بحث می‌شوند، مفید بوده است.

آنتی‌بادی‌های ضد لنفوسیت، آنتی‌بادی‌های ضد تیموسیت و مولکول‌های کایمریک

آنتی‌سرم‌های تولید شده علیه لـنفوسیت‌ها بـیش از ۱۰۰ سـال است که تولید شده‌اند. با پیشرفت و مطرح‌شدن پیوند اندام انسان به‌عنوان یک شیوهٔ درمانی، گلوبولین آنتی‌لنفوسیتی هترولوگ[3] (ALG)، اهمیت جدیدی پیدا کرده است. ALG و گلوبولین ضد تیموسیت[4] (ATG) در حال حاضر در بسیاری از مراکز پزشکی، به‌ویژه در برنامه‌های پیوند به صورت بالینی استفاده مـی‌شوند. آنتی‌سرم معمولاً با ایمونیزاسیون حیوانات بزرگ مـانند اسب یـا گوسفند و یا خرگوش با سلول‌های لنفوئید انسانی تولید می‌شود.

ALG بیشتر روی لنفوسیت‌های کوچک محیطی بـا عـمر طولانی که بین خون و لنف در گردش هستند اثر می‌گذارند. با ادامهٔ تجویز این آنتی‌بادی‌ها، لنفوسیت‌های T وابسته به تیموس با منشأ فولیکول‌های لنفی که بـه‌طور مـعمول ذخـیره چـرخش مجدد (بازچرخ) هستند، تمام می‌شوند. در اثر تـخریب یـا غیر فعال‌شدن سـلول‌های T، ایـمنی سـلولی و افـزایش حساسیت تأخیری دچار اختلال خواهد شد، در حالی که تشکیل آنتی‌بادی هومورال به‌طور نسبی بدون تغییر باقی می‌ماند. ALG و ATG برای سرکوب اجزای اصلی (مانند سلول‌های T) سیستم ایـمنی مفید هسـتند و نـقش مشـخصی در کـنترل و مـدیریت پیوند ارگان‌های جامد و مغز استخوان دارند.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال طراحی شده عـلیه آنـتی‌ژن‌های خاص سطح سلول و پروتئین‌های محلول مـانند CD3، CD2، CD25، CD40، به‌طور بسیار اختصاصی‌تر عملکرد زیر مجموعه سلول‌های T را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند. اختصاصی‌بودن بالای این آنتی‌بادی‌ها، انتخابی‌بودن آن‌ها را بهبود بـخشیده و سـبب کاهش عوارض درمان و تغییر طـول مـدت درمـان در چـندین بیماری خودایمن متفاوت شده است.

در بـحث مـدیریت پـیوندها، از ALG و آنـتی‌بادی‌های مونوکلونال در القاء سرکوب ایمنی، درمان رد پیوند اولیه و درمان پس‌زدن مقاوم به استروئید بهره برده می‌شود. استفاده از ALG و ATG به‌همراه سیکلوسپورین برای آماده‌سازی دریـافت‌کنندگان پیوند مغز استخوان با موفقیت‌هایی همراه بـوده است. در ایـن شیوه درمانی به ALG یا ATG در دوزهای بالا به مدت ۱۰-۷ روز پیش از پیوند سلول‌های مغز استخوان به دریافت‌کننده پیوند تجویز می‌شود. به نظر می‌رسد ALG با تخریب سلول‌های T گرافت استخوانی اهداءکننده، احتمال وقوع سندرم پـیوند عـلیه میزبان شدید را کاهش می‌دهد.

اثرات مضر ALG بیشتر مربوط به تزریق پـروتئین بـیگانه هستند. قرمزی و درد موضعی اغلب در محل تزریق (نـوع III

1- Immortal plusmacytoma cell
2- Humam antimouse antibodies
3- Heterologous antilymphocyte globulin
4- Antithymocyte globuline

افـزایش حساسیت) دیـده مـی‌شود. از آنجایی کـه مکـانیسم آنـتی‌بادی هـومورال فـعال بـاقی مـی‌ماند، مـمکن است کـه آنتی‌بادی‌های واکنش‌دهنده با پوست و تجمع‌کننده بر ضد ALG بیگانه شکـل بگـیرند. واکـنش‌های مشابه بـا آنـتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی به علت آزادشدن سیتوکین‌ها از سلول‌های T و مونوسیت‌ها نیز گزارش شده‌اند.

گاهی واکنش‌های آنافیلاکتیک و بیماری سرم در پاسخ به ALG و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی دیده می‌شوند و نیز اغلب در این موارد، درمان باید قطع شود. گاهی کمپلکس‌هایی از آنتی‌بادی‌های میزبان با ALG رسوب و در گلومرول‌های کلیه تجمع پیدا می‌کنند و سبب آسیب به کلیه می‌شوند.

ایمونوگلوبولین وریدی (IGIV)[1]

رویکردی کاملاً متفاوت برای تعدیل (تغییر) سیستم ایمنی تزریق وریدی ایمونوگلوبولین پلی‌کلونال انسانی است. منبع تـهیهٔ ایـن ایـمونوگلوبولین (مـعمولاً IgG) مـخزنی از هـزاران آنـتی‌ژن غیراختصاصی (که هدف اصلی درمان هستند) از اهداءکـنندگان سـالم است. بـه‌طور نسـبی انـتظار مـی‌رود کـه ایـن مـخزن آنتی‌بادی‌های مختلف یک اثر طبیعی‌کننده روی شبکهٔ ایـمنی بیمار بگذارد.

IGIV در دوزهای بالا ((2g/kg)) در طیف مختلفی از کمبود ایمونوگلوبولین تا بیماری‌های خودایمن، ایدز و پیوندهای مـغز استخوان مفید واقع می‌شود. در بیماران مبتلا به بیماری کاوازاکی این دارو با ایمنی و اثربخشی سبب کاهش التهاب سیستمیک و جلوگیری از آنـوریسم شـریان کـرونری مـی‌شود. هـمچنین در لوپوس اریـتماتوس سـیستمیک و پـورپورای تـرومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک مقاوم به درمان نیز پاسخ‌های بالینی به نسبت خوبی ایـجاد مـی‌کند. مکـانیسم احـتمالی اثـر IGIV، شـامل کـاهش سلول‌های کمکی T، افزایش سلول‌های T تنظیم‌کننده، کاهش تولید همزمان ایمونوگلوبولین، مسدودکردن گیرنده FC، افزایش کاتابولیسم آنتی‌بادی و برهمکنش‌های متقابل ایدیوپاتیک ـ آنتی ـ ایدیوپاتیک با آنتی‌بادی‌های بیماریزا (پاتولوژیک) است. اگرچه مکانیسم دقیق عمل IGIV هنوز مورد بـحث است، امّـا اثـرات سودمند بالینی آن برای بسیاری از بیماران مبتلا به سندرم‌های ایمنی مختلف غیر قابل انکار است.

ایمونوگلوبولین $Rh_0(D)$ میکرو ـ دوز

یکی از پیشرفت‌های بزرگ اولیه در عرصهٔ ایمونوفارماکـولوژی ابداع تکنیکی برای جلوگیری از بـیماری هـمولیتیک Rh در نوزادان بوده است. دلیل اصلی ابداع این تکنیک این کشف بود که پاسخ آنتی‌بادی اولیه به آنتی‌ژن بیگانه می‌تواند با به کـاربردن یک آنتی‌بادی اختصاصی برای آن آنتی‌ژن به‌صورت غیر فعالانه در زمان مواجهه این دو با هم مهار شود. ایمونوگلوبولین $Rh_0(D)$ محلول تغلیظ شده (۱۵٪) از IgG انسانی محتوی تیتر بالاتری از آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن $Rh_0(D)$ سلول قرمز است.

ایجاد حساسیت نسبت به آنتی‌ژن D در مادران Rh منفی اغلب در زمان نشت سلول‌های قرمز یک جنین $Rh_0(D)$ مثبت یا D^u مثبت در هنگام تولد به داخل جریان خون مادر دیده می‌شود. ایجاد حساسیت همچنین گاهی در اثر سقط جنین یا بارداری‌های نابجا اتفاق می‌افتد. در بارداری‌های بعدی، آنتی‌بادی مادری علیه سلول‌های Rh مثبت در طول سه ماههٔ سوم بارداری به جنین مـنتقل و سـبب تشکـیل اریـتروبلاستوزیس فـتالیس (بـیماری همولیتیک نوزاد) می‌شود.

در تزریق آنتی‌بادی $Rh_0(D)$ طی ۷۲-۲۴ ساعت پس از تولد نوزاد Rh مثبت، پاسخ آنتی‌بادی مادر به سلول‌های $Rh_0(D)$ مثبت بیگانه سرکوب می‌شود، زیرا سلول‌های قرمز جنین قبل از این که مادر بتواند با سلول‌های B خود علیه $Rh_0(D)$ پاسخ ایجاد کند، از جریان خون محو می‌شود. بـنابرایـن او هـیچ سـلول B خاطره‌ای که بتوانـد در بـارداری‌هـای بـعدی عـلیه یـک جـنین $Rh_0(D)$ مثبت فعال شود نخواهد داشت.

زمـانی کـه مـادر بـا ایـن شـیوه درمـان مـی‌شود، بـیماری همولیتیک Rh نوزاد در بارداری‌های بعدی مشاهده نـمی‌شود. برای موفقیت این درمان پیشگیرانه، مـادر مـی‌بایست $Rh_0(D)$ منفی و D^u منفی باشد و نباید در زمان انجام این درمان با فاکتور $Rh_0(D)$ ایمونیزه شده باشد. این درمان همچنین برای مادران Rh منفی که در هفته‌های ۲۸ - ۲۶ بارداری کرده که سابقه سقط خود به خودی، بارداری نابجا یا سقط جنین‌هایی با گروه خـون نـامشخص داشـته‌انـد تـوصیه مـی‌شود. تـوجه: ایـمونوگلوبولین *$Rh_0(D)$* بـه مـادر تـزریق مـی‌شود نـه بـه جـنین. دوز مـعمول ایـمونوگلوبولین $Rh_0(D)$، 2mL عـضلانی (مـحتوی تـقریباً 300mcg، IgG ضد $Rh_0(D)$) است. واکنش‌های نامطلوب آن شایع نیستند. گاهی تغییر شکل در مـوضع تـزریق یـا بـه‌ندرت افزایش خفیف درجه حرارت بدن دیده می‌شود.

ایمونوگلوبولین‌های فوق ایمنی[2]

ایمونوگلوبولین‌های فوق ایمنی IGIVهایی هستند که از تـعداد زیادی از اهداءکنندگان انسانی یـا حیوانـی بـا تـیترهای بـالای آنتی‌بادی‌های ضد اهداف خاص مورد نظر از قبیل ویروس‌ها یا

1- Immune globulin intravenous
2- Hyperimmune immunoglobulins

سموم (ضمیمه ۱ را ببینید) گرفته شده‌اند. IGIVهای فوق ایمنی متفاوتی برای درمان ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی، سایتومگالوویروس، واریسلا زوستر، هرپس ویروس انسانی ۳، ویروس هپاتیت B، هاری، کزاز و دوزهای بالای دیگوکسین وجود دارند. تزریق وریدی این گلوبولین‌های فوق ایمنی، در واقع انتقال غیرفعال تیتر بالایی از آنتی‌بادی‌هایی است که سبب کاهش خطر یا کاهش شدت عفونت می‌شوند. گلوبولین فوق ایمنی هاری در اطراف محل زخم و نیز به‌صورت وریدی تزریق می‌شوند. گلوبولین فوق ایمنی کزاز به‌صورت وریدی و برای پیشگیری تجویز می‌شود. گلوبولین‌های فوق ایمنی مار زنگی و مار مرجانی (ضدزهرها یا پادزهر) با منشأ اسبی در موارد نیش مارهای زنگی شمال و جنوب آمریکا و برخی مارهای مرجانی (اما نه برای مار مرجانی آریزونا) استفاده می‌شوند. پادزهرهای اسبی و گوسفندی برای نیش‌زدگی‌های مار زنگی در دسترس هستند اما برای نیش مار مرجانی فقط پازدهر اسبی وجود دارد. یک پادزهر به صورت $(Fab)'2$ اسبی وجود دارد. این فرآورده‌ها از بروز سمیت‌های عصبی ناشی از زهر در کودکان و نوزادان جلوگیری می‌کند.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (MABS)

پیشرفت‌های اخیر در توانایی انجام دستکاری ژن‌های ایمونوگلوبولین‌ها، سبب تولید آرایه‌های وسیعی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال[1] انسانی و کایمریک علیه اهداف درمانی شده است. تنها اجزاء موشی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی شده، مناطق شاخص تکمیلی در رشته‌های متغیر زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین هستند. مناطق شاخص تکمیلی بیشتر مسئول ظرفیت اتصالی آنتی‌ژن به آنتی‌بادی‌ها هستند. آنتی‌بادی‌های کایمریک عموماً محتوی مناطق متغیر موشی متصل شونده به آنتی‌ژن و مناطق ثابت انسانی هستند. در زیر توضیحات خلاصه‌ای در مورد آنتی‌بادی‌های مهندسی شده مورد تأیید FDA به صورت اولویت الفبایی آورده شده است.

MABهای ضد تومور

آلمتوزوماب[2] یک IgG_1 انسانی شده با زنجیره کاپا است که به مولکول CD52 موجود روی لنفوسیت‌های T و B معمولی و بدخیم، سلول‌های NK، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها و تعداد کمی از گرانولوسیت‌ها متصل می‌شود. در بخش آخر این دارو اثرات خودایمنی ناشی از سلول‌های التهابی B و T را تخلیه می‌کند. تکثیر سلول‌های التهابی مجدداً سیستم ایمنی را متعادل می‌کند. به تازگی این آنتی‌بادی برای درمان لوسمی لنفوسیتی مزمن سلول B در بیمارانی که با عوامل آلکیله‌کننده درمان شده‌اند و درمان کسانی که با فلودارابین با شکست مواجه شده بودند، به تأیید رسیده است. این آنتی‌بادی با اتصال مستقیم سبب لیز و نابودشدن سلول‌های B طبیعی و لوسمیک می‌شود. اخیراً آلمتوزوماب توسط اتحادیه اروپا در درمان بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز به تأیید رسیده است. بیماران دریافت‌کنندهٔ این آنتی‌بادی دچار لنفوپنی می‌شوند، گرچه نوتروپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی هم محتمل است و از این‌رو به علت احتمال بروز عفونت‌های فرصت‌طلب و عوارض هماتولوژیک به دقت پایش شوند.

بواسیزوماب آنتی‌بادی IgG_1 مونوکلونال انسانی شده است که به فاکتور رشد اندوتلیالی عروق (VEGF) متصل و از اتصال این فاکتور به گیرنده خود، به‌ویژه روی سلول‌های اندوتلیال جلوگیری می‌کند. این آنتی‌بادی داروی ضدآنژیوژنز (ضد رگ‌زایی) است که سبب مهار رشد رگ‌های خونی (آنژیوژنز) در تومورها می‌شود. استفاده از این دارو به‌عنوان درمان خط اول و خط دوم بیماران مبتلا به سرطان متاستازیک کلورکتال به تنهایی یا در ترکیب با شیمی درمانی برپایهٔ 5-FU به تأیید رسیده است. این دارو همچنین در درمان سرطان‌های ریوی غیرکوچک استفاده می‌شود. این دارو در گلیوبلاستوما مولتی فورم که پس از درمان اولیه پیشرفت نموده و سرطان متاستاتیک کلیه نیز در هنگام مصرف همزمان با اینترفرون آلفا مشاهده می‌شود، نیز کاربرد دارد. از آنجاییکه بواسیزوماب ضدآنژیوژنز است نباید قبل از بهبود زخم‌های جراحی تجویز شود. بیماران مصرف‌کنندهٔ این دارو باید از لحاظ مشکلات هموراژیک، سوراخ‌های گوارشی و ترمیم زخم بررسی شوند. بواسیزوماب، با تزریق داخل ویتره برای کاهش پیشرفت دژنراسیون ماکولار نئوواسکولار، مورد استفاده *off label* هم بوده است.

کاتوماکسوماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال هیبرید IgG با منشأ موش صحرائی، موش سوری سه کاربرده با ویژگی دوگانه است که چسبندگی سلول‌های اپی‌تلیال (EpCAM) را در سلول‌های توموری و پروتئین‌های CD3 را در سلول‌های T هدف قرار می‌دهد این آنتی‌بادی مونوکلونال با ویژگی دوگانه در اتحادیه اروپا و آمریکا به عنوان داروی یتیم در درمان آسیت‌های شکمی در سرطان‌های تخمدان و گوارش کاربرد دارد. منطق حاکم بر دارا بودن ویژگی دوگانه کاتوماکسوماب اینست که این دارو سلول‌های

1- Monoclonal antibodies 2- Alemtuzumab

T ضد تومور بیان‌کننده CD3 را به سلول‌های توموری بیان کننده EpCAM می‌آورد. بخش FC آنتی‌بادی سلول‌های فاگوسیت را تحریک می‌کند که سمیت سلولی با واسطه آنتی‌بادی را میانجی‌گری نموده و به سبب سمیت و کشندگی در سلول‌های توموری می‌شود.

ستوکزیماب آنتی‌بادی مونوکلونال کایمریک موشی ـ انسانی است که هدف آن گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) است. اتصال این دارو به EGFR سبب مهار رشد تومور از راه مکانیسم‌های متفاوت شامل کاهش فعالیت کینازی، کاهش فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز و کاهش تولید فاکتور رشد و افزایش آپیتوز می‌شود. استفاده از آن در بیماران مبتلا به سرطان متاستازی کولورکتال با EGFR مثبت همگام با پرتودرمانی در سرطان‌های سر و گردن به کار می‌رود، تأیید شده است. این دارو در ترکیب با ایرینوتکان یا به تنهایی در بیمارانی که قادر به تحمل ایرینوتکان نیستند، تجویز می‌شود. HAMA توسط حدود ۴ درصد بیمارانی که با ستوکسی‌ماب درمان شدند، ایجاد می‌گردد.

اوفاتوموماب[1] آنتی‌بادی مونوکلونال IgG_1 انسانی است نسبت به ریتوکسی ماب که علیه اپی‌توپ‌های مختلفی از CD20 عمل می‌کند. این دارو به منظور مصرف در بیماران مبتلا به لوکمی لنفوسیتی مزمن (CLL) که به فلودارابین آلمتوزوماب پاسخ نمی‌دهند به تأیید رسیده است. اوفاتوموماب به نام سلول‌های B شامل B-CLL متصل می‌شود. به نظر می‌رسد که در حضور کمپلمان‌ها. میانجی‌های وابسته به آنتی‌بادی سمیت سلولی این دارو سبب لیز سلول‌های B-CLL می‌شود. خطر حقیقی از واکنش‌های هپاتیت B ویروسی در بیماران مصرف کنند اوفاتوموماب وجود دارد.

پانیتوموماب آنتی‌بادی مونوکلونال زنجیره سبک کاپا IgG_2 کاملاً انسانی است. این دارو برای درمان کارسینوم کولورکتال متاستاتیک بیان‌کننده EGFR با بیماری پیشرونده یا متعاقب رژیم‌های شیمی‌درمانی حاوی فلوروپیریمیدین، اگزالی‌پلاتین و ایرینوتکان، مورد تأیید قرار گرفته است. پانیتوموماب به EGFR متصل شده (مشابه ستوکسی‌ماب)، فاکتور رشد اپیدرمال را از اتصال به گیرنده‌اش مهار می‌کند، و از اتوفسفوریلاسیون گیرنده القاء شده با لیگاند و فعال‌شدن کینازهای همراه گیرنده، جلوگیری می‌کند. این دارو رشد سلولی را مهار و آپوپتوزرا القاء می‌کند، تولید فاکتور رشد عروقی را کاهش می‌دهد و داخلی‌شدن EGFR را مهار می‌نماید. گرچه برخی سمیت‌های پوستی و وابسته به تزریق، به دنبال انفوزیون پانیتوموماب مشاهده شده‌اند، مزیت واضح آن بر ستوکسی‌ماب این است که کاملاً انسانی بوده و در نتیجه باعث بروز HAMAs نمی‌شود. این اولین آنتی‌بادی مونوکلونال تولید شده از موش ترانسژنیک بیان کننده محل ایمونوگلوبولین انسانی است که مورد تأیید FDA قرار گرفته است.

پرتوزوماب یک آنتی‌بادی IgG_1 انسانی مونوکلونال نوترکیب است، در درمان سرطان پستان HER-2/neu مثبت در ترکیب با تراستوزوماب (ادامه را ببینید) و دوستاکسل استفاده می‌شود. این آنتی‌بادی رشد تومورها را با پیشگیری از هترودایمریزاسیون گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی HER-2/neu یا سایر اعضای خانواده HER مهار می‌کند. بنابراین سیگنال درون‌سلولی کیناز و PI3 کیناز را مهار می‌کند. پرتوزوماب سمیت سلولی با واسطه سلول توموری HER-2/neu مثبت را افزایش می‌دهد.

ریتوکزیماب[2] آنتی‌بادی IgG_1 مونوکلونال کایمریک موشی ـ انسانی (FC انسانی) است که به مولکول CD20 روی لنفوسیت‌های B طبیعی و بدخیم متصل می‌شود. این آنتی‌بادی برای درمان بیمارانی با لنفومای عود کرده یا مقاوم با مرحله پایین یا فولیکولی غیرهوچکینی سلول B لوکمی لنفوسیتی مزمن تأیید شده است. این دارو همچنین برای درمان آرتریت و در ترکیب بامتوترکسات در بیماران که درمان ضد TNF-α در آنها با شکست مواجه شده مورد استفاده قرار می‌گیرد. مکانیسم عمل این دارو شامل لیز به واسطهٔ کمپلمان، سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی و القاء آپیتوز در سلول‌های لنفومای بدخیم است. به نظر می‌رسد که این دارو با شیمی درمانی‌های مورد استفاده در لنفوما (مثل فلودارابین، CHOP) اثر سینرژیک داشته باشد (فصل ۵۴ را ببینید). آنمی و نوتروپنی اصلی‌ترین عوارض جانبی آن می‌باشند که بایستی از فاکتور محرک کلونی گرانولیستی استفاده کرد (G-CSF). سایر عوارض جنبی آن شامل افت فشار خون، راش، اختلالات گوارشی، تب و خستگی است.

تراستوزوماب[3] آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی مشتق شده از DNA نوترکیب است که به رشته خارج سلولی گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی یعنی *HER-2/neu* متصل می‌شود. این آنتی‌بادی از اتصال لیگاند طبیعی جلوگیری می‌کند و نیز سبب تنظیم کاهشی گیرنده می‌شود. این آنتی‌بادی برای درمان سرطان متاستاتیک پستان در بیمارانی که تومورهای HER-2/neu مثبت باشد، استفاده می‌شود. همچنین در درمان آدنوکارسینومای معده، و یا محل اتصال معده به مری نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. این

1- ofatumumab. 2- Rituximab
3- Trastuzumab

دارو به‌صورت منفرد در حدود ۲۰-۱۵٪ بیماران مبتلا به سرطان سینه سبب تخفیف بیماری می‌شود و در ترکیب با شیمی درمانی میزان پاسخ‌دهی و نیز طول بقای یک ساله را افزایش می‌دهد. استفاده از این دارو برای سایر تومورهای بیان‌کننده HER-2/neu (فصل ۵۴ را ببینید) در دست تحقیق است. بیماران در هنگام مصرف این دارو بایستی از نظر وجود کاردیومیوپاتی پایش شوند.

MABهای مورد استفاده در ایزوتوپ‌رسانی به تومورها

آدوتراستوزوماب امتانسین[1] یک کونژدگه آنتی‌بادی - دارو است که در آن یک آنتی‌بادی عامل ضد HER-2/neu تراستوزوماب، (ادامه را ببینید) که از لحاظ شیمیایی به عمل سیتولوکولیک، مرتانسین، که یک عامل منهدم‌کننده میکروتوبول است متصل می‌شود. آدوتراستوزوماب امتانسین در بیماران مبتلا به سرطان پستان HER-2/neu مثبت که پیش از این با تراستوزوماب و تاکسان‌ها درمان شده بوده‌اند که بیماری آن‌ها عود کرده و یا پیشرفت کرده مصرف می‌شود. سمیت آن ناشی از تراستوزوماب است. اما شامل سمیت کبدی ناشی از امتانسین نیز می‌شود.

آرسیتوموماب[2]، قطعهٔ $(Fab')_2$ موشی از یک آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک (CEA) نشان‌دار شده با تکنتیوم ۹۹m (^{99m}TC) است که برای تصویربرداری بیماران مبتلا به کارسینوم متاستاتیک کولورکتال (ایمونوسینتی گرافی[3]) به منظور تعیین وسعت بیماری استفاده می‌شود. CEA اغلب روی تومور بیماران مبتلا به کارسینوماهای گوارشی تنظیم افزایشی می‌شود. استفاده از قطعه $(Fab)_2$ سبب کاهش ایمونوژنیسیتی این آنتی‌بادی‌ها می‌شود و بنابراین برخلاف آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی کامل، می‌تواند بیش از یکبار، تجویز شود و همچنین این نوع آنتی‌بادی‌ها را می‌توان به‌طور قوی‌تر از HAMA استخراج کرد.

برنتوکسیماب ودوتین[4] کونژوگه یک آنتی‌بادی دارو است که به CD30 یک مارکر سطح سلولی در خانواده گیرنده TNF که در سلول‌های لنفوسیت T آناپلاستیک در سلول‌های Reed-sternberg در لنفومای هوچکین بیان می‌شود، متصل می‌شود. برنتوکسیماب ودوتین یک IgG_1 (انسانی - موشی) کایریک است که به مونومیتلارئوستین E(MMAE) یک عامل منهدم‌کننده میکروتوبول که چرخه سلولی و آپوپتوز را القا می‌کند، متصل می‌شود. هنگامی این ADC به CD30 سطح سلول متصل می‌شود. کمپلکس آن بعد از تقسیم پروتئولتیک MMAE وارد سلول می‌شود.

برنتوکسیماب در درمان بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین پس از شکست پیوند سلول‌های بنیادی اتولوگ یا پس از شکست دو داروی شیمی درمانی سابق مصرف می‌شود. بیمارانی که برنتوکسیماب و دوتین دریافت می‌کنند بایستی از جهت وجود نوتروپنی و نوروپاتی حسی محیطی کنترل و پایش شوند.

کاپروماب پندتید[5] آنتی‌بادی مونوکلونال موشی اختصاصی برای آنتی‌ژن غشایی اختصاصی پروستات است. این آنتی‌بادی به اینیدیوم ایزوتوپی (^{111}In) متصل است و در ایمونوسینتی‌گرافی بیمارانی که سرطان پروستات آنها با بیوپسی به اثبات رسیده و یا در مرحله پس از پروستاتکتومی در بیمارانی که تیتر آنتی‌بادی اختصاصی پروستات در آنها بالا است به‌منظور تعیین وسعت بیماری استفاده می‌شود.

ایبریتوموماب تیوگزتان[6] آنتی‌بادی مونوکلونال موشی ضد CD20 نشان‌دار شده با ایتریوم ایزوتوپی (^{90}Y) یا ^{111}In است. پرتوزایی ایزوتوپ، عمده‌ترین علت اثر ضدتوموری این آنتی‌بادی است. این آنتی‌بادی برای مبتلایان به لنفومای عود کرده یا مقاوم فولیکولی با درجهٔ پایین یا غیرهوچکینی سلول B از جمله بیماران با بیماری فولیکولی مقاوم به ریتوکزیماب مفید است. این آنتی‌بادی در ترکیب با ریتوکزیماب در رژیم درمانی دو مرحله‌ای استفاده می‌شود.

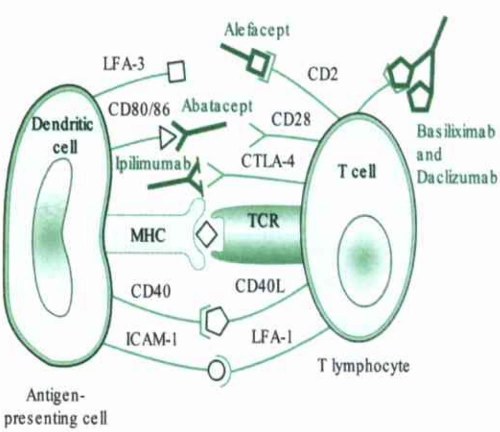
ماب‌ها (آنتی‌بادی‌های مونوکلونال) مورد استفاده به عنوان سرکوبگر ایمنی و ضد التهاب

آدالیموماب، سرتولیزوماب پگول، انانرپسیت و **گولیموماب** و **اینفلکسی‌ماب** آنتی‌بادی‌های هستند که به $TNF\alpha$، یک سایتوکاین پیش التهابی است که در آرتریت روماتوئید و بیماری‌های التهابی دیگر نقش دارد، متصل می‌شود. آباتاسپت پروتئین الحاقی است که از درمان خارج سلولی سلول‌های T لنفویستی سیتوتوکسیک حاوی آنتی‌ژن ۴ (CRLA-4) است که به لولا، Fc دومن CH_3, CH_2 IgG_1 انسانی متصل می‌شود. **توسیلیزوماب** یک IgG_1 انسانی نوترکیب است که به گیرنده‌های IL-6 معلول و متصل به غشا، متصل می‌شود. این دارو پیام رسانی ناشی از IL-6 در لنفوسیت‌ها مهار نموده و فرآیندهای التهابی را سرکوب می‌کنند. این داروها برای کاربرد در روماتیسم و سایر اشکال آردتریت به تأئید رسیده که در فصل ۳۶ بحث شده است.

1- Ado-trastuzumab emtansine
2- Arcitumomab
3- Immunoscintigraphy
4- Brentuximab vedootin
5- Capromab pendetide
6- Ibritumomab tiuxetan

آلفاسپت[1] پروتئین مهندسی شده متشکل از یک LFA-3[2] ادغام شده با ناحیه IgG_1Fc انسانی (لولا)، CH_3 و CH_2) است که برای درمان پسوریازیس پلاکی به تأیید رسیده است. این دارو فعال‌شدن سلول‌های T را با اتصال به CD2 سطح سلول و ممانعت از برهمکنش CD2/LFA-3 مهار می‌کند (شکل ۷–۵۵). درمان بیماران با این دارو همچنین سبب کاهش وابسته به دوز در تعداد کلی سلول‌های T در حال گردش به‌ویژه CD4 و CD8 که در پلاک‌های پسوریازی غالب هستند، می‌شود. بنابراین تعداد سلول‌های T محیطی در بیماران دریافت‌کنندهٔ آلفاسپت باید کنترل و پایش شود و در صورت کاهش سطوح لنفوسیت به زیر ۲۵۰ سلول در هر میکرولیتر خون، دارو باید قطع شود.

بازیلیکزیماب[3] و IgG_1 کایمریک موشی ـ انسانی است که به CD25، زنجیره آلفا رسپتور IL-2 روی لنفوسیت‌های فعال شده متصل می‌شود. **داسیلزوماب** یک IgG_1 است که زیرواحد آلفا



شکل ۷–۵۵. اثرات برخی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (به رنگ تیره). پروتئین ادغامی CTLA-4-IgFc (CTLA-4-Ig ،abatacept) به CD80/86 روی DC متصل و تحریک سلول T را مهار می‌کند. آلفاسپت از فعال‌سازی سلول T با مهار برهمکنش متقابل LFA-3 و CD2 جلوگیری می‌کند. با سیلیکسیماب و داسیلیزوماب IL-2 را از راه اتصال به گیرنده‌های IL-2 (CD25) بر روی سلول‌های T مهار نموده از فعال شدن آنها جلوگیری می‌کند. CD25 در زنده ماندن سلول‌های T تنظیمی بسیار بااهمیت است. فعال‌شدن سلول T می‌تواند حفظ شود یا در صورتی‌که برهمکنش CTLA-4 یا CD80/86 با استفاده از یک آنتی‌بادی CTLA-4 ایپیلیموماب، مسدود شود برگردانده شود. این آنتی‌بادی ایجاد پیام از راه CTLA-4 را مهار می‌کند.

گیرنده‌های IL-2 متصل می‌شود. عملکرد هر دو دارو به‌عنوان آنتاگونیست IL-2، مهار اتصال IL-2 به لنفوسیت‌های فعال شده و در نتیجه سرکوب ایمنی است. این دارو برای پیشگیری دارویی رد پیوند حاد عضو در بیماران گیرندهٔ کلیه و اغلب به عنوان جزئی از یک رژیم سرکوب‌کنندهٔ ایمنی که البته شامل گلوکوکورتیکوئیدها و سیکلوسپورین A نیز باشد، استفاده می‌شود.

کاناکینوماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال زنجیره کاپا IgG انسانی است که از اتصال Il-1B به گیرنده خود پیشگیری می‌کند. این دارو برای درمان سندرم پریودیک ناشی از کرابوپودین (CAPS) در بالغین و کودکان ۴ سال یا بیشتر مصرف می‌شود. CAPS شامل یک سندرم خود ایمنی سرد، سندرم ماکل ول و آرتریت ایدیوپاتیک سیستمیک جوان در کودکان ۲ سال یا بیشتر است. این بیماری‌ها با موتاسیون در ژن (NLRP-3) رخ می‌دهد که کرایوپورین را که یک ترکیب مهم درگیر در التهاب است کددهی می‌کند. موتاسیون NLRP-3 سبب افزایش Il-1B و سبب التهاب و بیماری‌های خود ایمنی و در نتیجه تب، راش شبه کهیر، ارتراتژی، میالژی، خستگی و کونژکتیویت می‌شود.

ناتالیزوماب[4] آنتی‌بادی مونوکلونال IgG_4 است که به زیرواحد $\alpha4$از $\alpha4\beta7$ و $\alpha4\beta1$ اینتگرین بیان شده و بر روی سطح تمام لکوسیت‌ها (به‌جز نوتروفیل‌ها) متصل شده و چسبندگی ناشی از زیرواحد $\alpha4$ لکوسیت‌ها به گیرنده‌های خود را مهار می‌کند. این دارو در درمان بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز و بیماری کرون که سایر درمان‌ها را تحمل نکرده یا به آنها پاسخ ندادند مصرف می‌شود. این دارو نبایستی با هر کدام از داروهای مهارکننده $TNF\alpha$ که در بالا لیست شده مصرف شود.

اُمالیزوماب[5] آنتی‌بادی مونوکلونال نوترکیب انسانی شده ضد IgE است که برای درمان آسم آلرژیک در بزرگسالان و سالمندان با علائم مقاومت به کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (فصل ۲۰) استفاده می‌شود. این دارو همچنین در درمان کهیر مزمن به تأیید رسیده است. این آنتی‌بادی اتصال IgE به گیرنده‌های $FC\varepsilon$ (میل اتصالی بالا وجود دارد) برای بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها را مهار و سبب سرکوب آزادشدن میانجی‌های آلرژی نوع I از قبیل هیستامین و لوکوترین‌ها به واسطه IgE می‌شود. سطوح کلی IgE سرم ممکن است در این بیماران تا بیش از یک سال پس از مصرف اُمالیزوماب باقی بماند.

1- Alefacept
2- Leukocyte-function-associated antigen-3
3- Basiliximab
4- Natolizumab
5- Omalizumab

یوستکینوماب[1] آنتی‌باید مونوکلونال IgG_1 است که به زیرواحد p40 سایتوکاینی IL-12 و IL-23 متصل می‌شود. این دارو IL-12 و IL-23 را از راه اتصال به گیرنده‌های خود مسدود می‌کند. بنابراین پیام‌رسانی با واسطه گیرنده در لنفوسیت‌ها مهار می‌کند. یوستکینوماب در بیماران مبتلا به پلاک پسوریازیس متوسط تا شدید به‌کار می‌رود. مزیت یوستکینوماب نسبت به سایر داروهای ضد $TNF\text{-}\alpha$ علیه پسوریازیس بهبود سریع‌تر و یا دوره طولانی‌تر در دوزهای غیرمعمول است.

ودولیزوماب[2] یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی که اینتگرین $\alpha4\beta1$ را در مجرای گوارشی هدف قرار می‌دهد به نظر نمی‌رسد که سرکوب سیستم ایمنی ناشی از سایر آنتی‌بادی‌های متصل به اینتگرین $\alpha4\beta1$ نظیر ناتالیزوماب القا کند زیرا به سایر اینتگرین در لنفوسیت $\alpha4\beta1$ متصل نمی‌شود. این دارو در درمان بیماری کرون و کولیت اولسراتیو کاربرد دارد.

سایر MABها

آبسیکزیماب[3]، قطعه Fab از یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که به گیرنده اینتگرینی GPIIb/IIIa روی پلاکت‌های فعال شده متصل و سبب مهار اتصال فیبرینوژن، فاکتور فون ویلبراند و سایر مولکول‌های چسبنده به پلاکت‌های فعال شده می‌شود، و بنابراین از تجمع آنها روی هم جلوگیری می‌کند. این دارو همچنین به‌عنوان درمان زیرجلدی برای پیشگیری از عوارض ایسکمی به‌کار می‌رود. برای جزئیات بیشتر به فصل ۳۴ مراجعه شود.

دنوزوماب[4] یک آنتی‌بادی IgG_2 مونوکلونال انسانی که به‌طور ویژه بر RANKL (گیره فعال‌کننده فاکتور هسته‌ای لیگاند Kappa-B) اثر می‌کنند (فصل ۴۲ را ببینید). این دارو با اتصال به RANKL بلوغ استئوکلاست‌ها (سلول‌های مسئول جذب استخوانی) را مهار می‌کند. دنوزوماب جهت مصرف در زنان در معرض خطر شکستگی استخوان در دوره پس از یائسگی استفاده می‌شود. پیش از شروع درمان با دنوزوماب بیماران بایستی از جهت عدم وجود هایپوکلسمی مورد ارزیابی قرار گیرند. در طول درمان بیماران بایستی مکمل‌های کلسیم و ویتامین D دریافت کنند.

اکولیزوماب[5] آنتی‌بادی مونوکلونال IgG انسان شده است که به جز C5 کمپلمان متصل شده، شکافتن آن را به C5a و C5b مهار می‌کند و در نتیجه فعالیت هضمی تشکیل منفذ نهایی کمپلمان را مهار می‌نماید. اکولیزوماب برای بیماران با هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH) و کاهش چشمگیر نیاز به ترانسفوزیون سلول‌های قرمز خون تأیید شده است. این دارو به‌طور جدی ترانسفیوژن سلول‌های گلبول قرمز خونی را کاهش می‌دهد. این دارو از علایم PNH شامل آنمی، خستگی، ترومبوز، و هموگلوبینمی با مهار همولیز داخل عروقی در نتیجه لیز سلول‌های قرمز، جلوگیری می‌کند. شخص باید از خطر افزایش یافته عفونت مننگوکوکی در بیمارانی که این آنتی‌بادی مونوکلونال ضد C5 را دریافت می‌کنند، آگاه باشد.

پالیوی‌زوماب[6]، آنتی‌بادی مونوکلونالی IgG_1 است که به پروتئین فیوژنی ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی متصل و از عفونت سلول‌های حساس مسیر هوایی جلوگیری می‌کند. این دارو در نوزادان در معرض خطر، عفونت ویروسی استفاده می‌شود و خطر بروز عفونت و بستری‌شدن را تا حدود ۵۰٪ کاهش می‌دهد (فصل ۴۹ را ببینید).

رانبیزوماب[7] یک Fab آنتی‌بادی IgG_1 نوترکیب است که به VEGF-A متصل می‌شود. این دارو با مهار اتصال VEGF به گیرنده‌های خود از تشکیل عروق خونی جدید پیشگیری می‌کند. رانبیزوماب به منظور تزریق در بیماران با رگ‌زایی وابسته به سن در دژنراسیون ماکولار یا تاری دید و یا از دست رفتن بینایی ناشی از ادم ماکولار به دنبال رگ‌زایی در شبکیه، استفاده می‌شود.

پگاپتانیب یک اولیگونوکلئوتید پگیلاته است که VEGF خارج سلولی متصل شده و با تزریق وریدی به منظور کند کردن روند دژنراسیون ماکولار استفاده می‌شود.

رکسیباکوماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال زنجیره لامبرا IgG_1 است که به پروتئین PA، باسیلوس آنتراسیس متصل شده و از ورود توکسین آنتراکس به سلول (فاکتور کشنده و ادم) پیشگیری می‌کند. راکسیباکوماب در درمان پروفیلاکسی آنتراکس استنشاقی در بالغین و کودکان و در ترکیب با داروهای ضد باکتریایی مناسب کاربرد دارد. به طور واضح راکسیباکوماب در انسان تأئید شده است. زیرا موجهه با آنتراکس در انسان اخلاقی نیست و به علاوه افرادی که به طور طبیعی مبتلا بوده و کارآزمایی بالینی را قبول کنند بسیار اندک است.

■ کاربردهای بالینی داروهای سرکوب‌کنندهٔ ایمنی

داروهای سرکوب‌کننده ایمنی بیشتر در دو حالت به کار برده می‌شوند: پیوند اعضا و بیماری‌های خودایمنی. داروهای مورد

1- ?????????????????????
2- ovedolizumab
3- Abciximab
4- Denozumab
5- Eculizumab
6- Palivizumab
7- Ranbizumab

استفاده برای بیماری‌های خاص تا حدی با هم متفاوتند (جدول ۱-۵۵ و داروهای اختصاصی را ببینید) و شیوه‌های تجویز متفاوتی دارند. بیماری‌های خودایمنی طبیعت پیچیده‌ای دارند و هنوز برنامه‌های درمانی بهینه در بسیاری از شرایط بالینی برای این بیماری‌ها تثبیت نشده است.

پیوند اندام توپر و مغز استخوان

در پیوند عضو، تعیین بافتی[1] براساس سازگاری بافتی گیرنده و دهنده با سیستم هاپلوتیپ آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) مورد نیاز است. جورکردن سازگاری بافتی دقیق سبب کاهش احتمال رد گرافت و احتمالاً نیاز به درمان شدید با داروهای سرکوب‌کنندهٔ ایمنی خواهد شد. قبل از پیوند گاهی به بیماران رژیم دارویی سرکوب‌کننده ایمنی شامل گلوبولین آنتی‌تیموسیت، داکلی‌زوماب یا بازیلیکزیماب داده می‌شود. چهار نوع از رد پیوندهایی که می‌توانند در دریافت‌کننده عضو جامد دیده شوند عبارتند از: **فوق حاد، تسریع شده، حاد و مزمن**. رد پیوند فوق حاد، طی چند ساعت اول پس از پیوند اتفاق می‌افتد. با داروهای سرکوب‌کنندهٔ ایمنی هم قابل جلوگیری نیست، این نوع پس‌زدن سبب نکروز سریع و شکست فرآیند پیوند می‌شود. رد پیوند سریع تسریع شده، هم به واسطه آنتی‌بادی و هم به واسطه سلول T، اتفاق می‌افتد اما این نوع پس‌زدن نیز با داروهای سرکوبگر ایمنی قابل توقف نیست. رد پیوند حاد عضو، طی چند روز تا چند ماه شکل می‌گیرد و بیشتر در اثر ایمنی سلولی پیش می‌آید. برگرداندن رد پیوند حاد اغلب با استفاده از داروهای عمومی سرکوب‌کنندهٔ ایمنی از قبیل آزاتیوپرین، میکوفنولات موفتیل، سیکلوسپورین، تاکرولیموس، گلوکوکورتیکوئیدها، سیکلوفسفامید، متوترکسات و سیرولیموس ممکن است. به‌تازگی عوامل بیولوژیک مانند آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CD3 در رد پیوند حاد سلول بنیادی استفاده شده است. رد مزمن معمولاً در طول چند ماه و یا حتی چند سال پس از پیوند اتفاق می‌افتد. ویژگی این عارضه ضخیم‌شدگی و فیبروزی‌شدن سیستم عروقی عضو پیوند شده ناشی از هر دو نوع ایمنی سلولی و هومورال است. رد پیوند مزمن نیز با همان داروهای مورد استفاده در رد پیوند حاد درمان می‌شود.

پیوند آلوژنیک سلول بنیادی هماتوپویتیک (خونساز) درمان شناخته شده‌ای برای بسیاری بیماری‌های بدخیم و غیر بدخیم است. یک اهداکنندهٔ با HLA جور شده که اغلب یکی از اعضای خانواده بیمار است انتخاب می‌شود. بیماران با شیمی درمانی با دوز بالا یا پرتودرمانی درمان می‌شوند و سپس سلول‌های بنیادی فرد اهداءکننده به او پیوند زده می‌شود (فیوژن یا ادغام می‌شود). رژیم سازگارکننده بیمار نه تنها برای کشتن سلول‌های سرطانی در بیماری‌های بدخیم بلکه برای سرکوب کلی سیستم ایمنی نیز استفاده می‌شود و تحت این شرایط بیمار دیگر قادر به پس‌زدن سلول‌های فرد اهداکنندهٔ نیست. زمانی که شمارش سلول‌های خونی بیمار (پس از کاهش با رژیم‌های سازگارکننده) به حالت اولیه بازگشت، آنها یک سیستم ایمنی جدید که با سلول‌های بنیادی فرد دهنده ایجاد می‌شود را نمایش می‌دهند. رد سلول‌های بنیادی شایع نیست و تنها با استفاده از تعداد بیشتر سلول‌های بنیادی فرد دهنده قابل درمان است.

بیماری پیوند علیه میزبان[2] بیماری شایعی است که در بیشتر بیماران دریافت‌کنندهٔ پیوند آلوژن اتفاق می‌افتد. بیماری پیوند علیه میزبان زمانی اتفاق می‌افتد که سلول‌های T فرد دهنده در شناسایی پوست، کبد و روده (اغلب) بیمار به عنوان سلول‌های خودی دچار مشکل شوند و به آن بافت‌ها حمله کنند. گرچه به بیماران از ابتدای زمان پیوند برای جلوگیری از این بیماری درمان سرکوب‌کنندهٔ ایمنی (سیکلوسپورین، متوترکسات و ...) داده می‌شود، امّا با وجود آن بیماری بروز می‌کند. GVHD حاد در طول ۱۰۰ روز نخست پیوند و اغلب با تظاهراتی از قبیل بثورات پوستی، اسهال شدید یا هپاتوتوکسیسیته نمایان می‌شود. درمان‌های تکمیلی با دوز بالای کورتیکواستروئیدها و افزودن داروهایی مانند میکوفنولات موفتیل و سیرولیموس تاکرولیموس، داکلی‌زوماب و ... با میزان موفقیت متغیر تجویز می‌شود. بیماری، معمولاً (پس از ۱۰۰ روز) به سمت حالت مزمن پیش می‌رود و پس از آن دوره‌های درمانی مختلفی تجویز می‌شود برخلاف بیماران تحت پیوند با ارگان جامد، اکثر دریافت‌کنندگان سلول بنیادی پس از برطرف‌شدن مشکل GVHD (معمولاً ۲-۱ سال پس از زمان پیوند) قادر به قطع استفاده از داروهای سرکوب‌کنندهٔ ایمنی می‌باشند.

ناهنجاری‌های خودایمنی

اثربخشی داروهای سرکوب‌کنندهٔ ایمنی در بیماری‌های خودایمن بسیار متغیر است. با این حال بسیاری از بیماری‌ها از جمله موارد بسیاری از آنمی‌های همولیتیک خودایمنی، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک، دیابت نوع I، تیروئیدیت هاشیموتو و آرتریت‌های موقتی با این داروها تخفیف پیدا می‌کنند. همچنین

1- Tissue-typing
2- Graft-versus-host disease

در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوس سیستمیک، گلومرولونفریت حاد، مهارکننده‌های (آنتی‌بادی‌های) اکتسابی فاکتور VIII، آرتریت روماتوئید، میوپاتی التهابی، اسکلرودرما و برخی موارد خاص دیگر گاهی بیماری بهبود پیدا می‌کند.

درمان سرکوب‌کننده ایمنی در آسم شدید مزمن مؤثر است سیکلوسپورین اغلب اثربخش و سیرولیموس جایگزینی دیگر برای آن است. اومالیزوماب (یک آنتی‌بادی آنتی IgE) به تازگی برای درمان آسم شدید به تأیید رسیده است (بخش قبلی را نیز ببینید). استفاده از تاکرولیموس در حال حاضر برای مدیریت و کنترل هپاتیت خودایمن مزمن فعال و نیز برای درمان مولتیپل اسکلروز که IFN-β در آن نقش مشخصی دارد، در دست تحقیق قرار دارد.

■ درمان تعدیل‌کنندهٔ سیستم ایمنی

توسعه و تولید داروهایی که هدفشان بیشتر تعدیل سیستم ایمنی[1] است تا سرکوب آن به عرصهٔ مهمی در فارماکولوژی تبدیل شده است. رویکرد منطقی برای این نوع درمان آن است که چنین داروهایی پاسخ‌دهی ایمنی فرد بیمار را که یک نقص ایمنی عمومی یا اختصاصی دارد، افزایش می‌دهند. مهم‌ترین کاربردهای این نوع درمان در بیماری‌های نقص ایمنی، عفونت‌های مزمن و سرطان است. اپیدمی ایدز یکی از اهداف مشخص این نوع درمان و از انگیزه‌های تولید داروهای تعدیل‌کنندهٔ اثربخش‌تر سیستم ایمنی است.

سیتوکین‌ها

سیتوکین‌ها، گروه بزرگ و ناهمگونی (هتروژن) از پروتئین‌ها با عملکردهای گوناگون هستند. برخی از آنها پروتئین‌های تنظیم‌کنندهٔ ایمنی هستند که در داخل سلول‌های لنفورتیکولار سنتز می‌شوند و نقش‌های عملکردی متعددی در سیستم ایمنی و کنترل هماتوپویزیس (خونسازی) ایفا می‌کنند. سیتوکین‌های که مشخصات آنها به طور دقیق شناخته شده، در جدول ۲–۵۵ به صورت خلاصه ذکر شده‌اند. در بیشتر مواقع، سیتوکین‌ها اثرات خود را از طریق گیرنده‌های موجود روی سلول‌های هدف مربوطه اعمال می‌کنند و به نظر می‌رسد که مکانیسم عملی مشابه هورمون‌ها داشته باشند. در سایر موارد سیتوکین‌ها می‌توانند اثرات ضد تکثیری، ضد میکروبی و ضد توموری داشته باشند.

نخستین گروه سیتوکین‌های کشف شده، اینترفرون‌ها (IFNها) و پس از آن فاکتورهای تحریک‌کنندهٔ کلونی (CSFها، فصل ۳۳) بوده‌اند. CSFها وظیفهٔ تنظیم تکثیر و تمایز سلول‌های زاینده (پروژنیتور) مغز استخوان را بر عهده دارند. بیشتر سیتوکین‌هایی که اخیراً کشف شده‌اند، به عنوان اینترکولین (IL) طبقه‌بندی و به ترتیب کشف‌شدن عددگذاری شده‌اند. سیتوکین‌ها توسط تکنیک‌ها کلونینگ ژن نیز تولید می‌شوند.

بیشتر سیتوکین‌ها (شامل TNF-α، IFN-γ، IL-2، فاکتور گرانولوسیتی تحریک‌کنندهٔ کلونی [G-CSF] و فاکتور گرانولوسیتی ـ ماکروفاژی تحریک‌کنندهٔ کلونی [GM-CSF]، دارای نیمه عمرهای بسیار کوتاهی (چند دقیقه) در سرم هستند. شیوهٔ تجویز معمول زیر جلدی، سبب آزادشدن آهسته‌ترشان به داخل جریان خون و مدت زمان اثر طولانی‌تر می‌شود. هر سیتوکین عوارض منحصر به فرد خود را ایجاد می‌کند که برخی از آنها مشترک هستند برای مثال IFN-α، IFN-β، IFN-γ، IL-2 و TNF-α همگی سبب بروز تب، علایم شبه آنفولانزا، بی‌اشتهایی، خستگی و ضعف می‌شوند.

اینترفرون‌ها، پروتئین‌هایی هستند که به‌تازگی در سه خانواده طبقه‌بندی می‌شوند. IFN-IFN-F، IFN-α، IFN-β و IFN-γ. دو خانواده اول (β،α) نوع I اینترفرون‌ها را تشکیل می‌دهند که پروتئین‌هایی مقاوم به اسید هستند که روی گیرنده‌های مشابهی در سلول‌های هدف اثر می‌گذارند. IFN-γ نوعی اینترفرون نوع II است که به اسید حساس بوده و روی گیرنده‌های دیگری از سلول‌های هدف تأثیر می‌کند. اینترفرون‌های نوع IIFN معمولاً با عفونت‌های ویروسی القاء می‌شوند. لکوسیت‌ها، IFN-α و فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال IFN-β تولید می‌کنند. IFN-γ معمولاً توسط لنفوسیت‌های T فعال شده ساخته می‌شود.

IFNها برای تولید انواع مختلفی از اثرات که به نوع سلول و انواع IFN بستگی دارد، باگیرنده‌های سلول برهمکنش می‌کنند. IFNها به ویژه IFN-γ ویژگی‌های افزایش‌دهندگی یعنی از جمله افزایش عرضهٔ آنتی‌ژن، افزایش تعداد ماکروفاژها، سلول‌های NK و افزایش فعال‌شدن لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک را نشان می‌دهند. همچنین سبب مهار تکثیر سلول‌ها نیز می‌شوند که در این زمینه اینترفرون‌های α و β قدرتمندتر از نوع گاما عمل می‌کنند. از دیگر اثرات مهم IFN، افزایش بیان مولکول‌های MHC روی سطح سلول‌ها است. هر سه نوع اینترفرون سبب القاء ساخته‌شدن مولکول‌های MHC-I می‌شوند و فقط IFN-γ موجب القاء بیان کلاس II مولکول‌های MHC می‌شود. در

1- Immunomodulation therapy

جدول ۲-۵۵ سیتوکین‌ها

سیتوکین	ویژگی‌ها
اینترفرون α (IFN-α)	ضد ویروس، انکواستاتیک، فعال‌کننده سلول‌های NK .
اینترفرون β (IFN-β)	ضد ویروس انکواستاتیک، فعال‌کننده سلول‌های NK
اینترفرون γ (IFN-γ)	ضد ویروس، انکواستاتیک، توسط سلول‌های Th_1، NK و CTLها ماکروفاژها ترشح و سبب فعال‌شدن یا فراتنظیم (تنظیم مثبت) آنها می‌شود.
اینترلوکین -۱ (IL-1)	فعال‌سازی سلول T، تکثیر و تمایز سلول B
اینترلوکین -۲ (IL-2)	تکثیر سلول T، فعال‌سازی سلول Th_1، NK و LAK
اینترلوکین -۳ (IL-3)	تکثیر و تمایز بیش‌سازهای خونساز (هماتوپویتیک)
اینترلوکین -۴ (IL-4)	فعال‌سازی Th_2 و CTL، تکثیر سلول B
اینترلوکین -۵ (IL-5)	تکثیر ائوزینوفیل‌ها، تکثیر و تمایز سلول B
اینترلوکین -۶ (IL-6)	تکثیر سلول B و HCF، Th_2 و CTL
اینترلوکین -۷ (IL-7)	تکثیر سلول B، LAK، NK و CTL، تحریک پیش‌سازهای تیموسی
اینترلوکین -۸ (IL-8)	کموتاکسی نوتروفیل، عامل پیش التهابی
اینترلوکین -۹ (IL-9)	تکثیر سلول T
اینترلوکین -۱۰ (IL-10)	سرکوب Th_1، فعال‌سازی CTL، تکثیر سلول B
اینترلوکین -۱۱ (IL-11)	تکثیر مگاکاریوسیت‌ها، تمایز سلول B
اینترلوکین -۱۲ (IL-12)	تکثیر و فعال‌سازی CTL و Th_1
اینترلوکین -۱۳ (IL-13)	تعدیل عملکرد ماکروفاژ، تکثیر سلول B
اینترلوکین -۱۴ (IL-14)	تکثیر و تمایز سلول B
اینترلوکین -۱۵ (IL-15)	فعال‌سازی TH_1، CTL و NK/LAK، توسعه مخازن سلول‌های خاطره‌ای T
اینترلوکین -۱۶ (IL-16)	کموتاکسی لنفوسیت T، سرکوب همانندسازی HIV
اینترلوکین -۱۷ (IL-17)	تولید سیتوکین از سلول‌های استرومایی
اینترلوکین -۱۸ (IL-18)	القاءکننده پاسخ‌های Th_1
اینترلوکین -۱۹ (IL-19)	عامل پیش التهابی
اینترلوکین -۲۰ (IL-20)	تحریک تمایز پوست
اینترلوکین -۲۱ (IL-21)	تحریک تکثیر سلول‌های T فعال شده و تحریک بلوغ سلول‌های NK
اینترلوکین -۲۲ (IL-22)	تنظیم سلول‌های Th_2
اینترلوکین -۲۳ (IL-23)	تحریک تکثیر سلول‌های خاطره‌ای Th_1
اینترلوکین -۲۴ (IL-24)	القاء آپوپتوز تومور، القاء پاسخ با Th_1
اینترلوکین -۲۷ (IL-27)	تحریک CD4 (متصل نشده به لیگاند) سلول‌ها برای تولید IFN-γ
اینترلوکین -۲۸ و ۲۹(IL-28-29)	ضدویروس، ویژگی‌های شبه اینترفرونی
اینترلوکین -۳۰ (IL-30)	زیر واحد P28 از IL-27
اینترلوکین -۳۱ (IL-31)	شرکت در افزایش حساسیت نوع I و پاسخ‌های Th_2
اینترلوکین -۳۲ (IL-32)	شرکت در ایجاد التهاب
اینترلوکین -۳۴ (IL-34)	تکثیر مونوسیت‌ها را از طریق گیرنده‌های CSF-1 (CSF-1R) افزایش می‌دهد.
اینترلوکین -۳۵ (IL-35)	سلول‌های T تنظیمی (iT_R35) را القا می‌کند.
فاکتور نکروز توموری α (TNF-α)	اونکواستاتیک فعال‌کردن ماکروفاژ، عامل پیش التهابی

جدول ۲-۵۵ سیتوکین‌ها

سیتوکین	ویژگی‌ها
فاکتور نکروز توموری β (TNF-β)	اونکواستاتیک، عامل پیش التهابی، کموتاکتیک
فاکتور تحریک کلونی گرانولوسیتی	تولید گرانولوسیت
فاکتور تحریک کلونی گرانولوسیتی - ماکروفاژی	تولید گرانوسیت، مونوسیت و ائوزینوفیل
فاکتور تحریک کلونی ماکروفاژی	تولید و فعال‌سازی مونوسیت
اریتروپویتین (اپوئتین، EPO)	تولید سلول قرمز خون
ترومبوپویتین (TPO)	تولید پلاکت

Killer cell hymphymokine-activated=LAK ،hematopoietic cofactor =HCF

نکته: بسیاری از فعالیت‌های اینترلوکین‌ها با یکدیگر همپوشانی داشته و نیز تحت تأثیر یکدیگر قرار می‌گیرند.

سلولهای گلیال، IFN-γ آنتاگونیست این اثرات و در حقیقت سبب کاهش عرضهٔ آنتی‌ژن روی سلولهای سیستم عصبی می‌شود.

IFN-α برای درمان چندین نئوپلاسم از جمله لوسمی سلول مویی، لوسمی میلوژنی مزمن، ملانومای بدخیم و کاپوسی سارکوما و نیز در عفونت‌های هپاتیتی B و C استفاده می‌شود. همچنین فعالیت ضدسرطانی آن در کارسینومای سلول کلیه، سندروم کارسینوئید و لوسمی سلول T مشخص شده است. IFN-β در درمان مولتیپل اسکلروز از نوع عودکننده مؤثر است. IFN-γ برای درمان بیماری گرانولوماتوز مزمن و IL-2 برای درمان کارسینومای متاستاتیک سلول کلیه و ملانوماهای بدخیم مورد استفاده قرار می‌گیرد. کارآزمایی‌های بالینی متعددی روی سیتوکین‌ها از جمله IL-11، Il-6، IL-10 و Il-4 و Il-3 و IL-1 و IL-12 هنوز در حال انجام است. عوارض IFNها شامل تب، لرز، سستی، درد عضله، سرکوب مغز استخوان، سردرد و افسردگی است که می‌توانند کاربرد بالینی آنها را بسیار محدود کنند.

TNF-α، برای درمان بسیاری از بدخیمی‌ها مورد آزمایش قرار گرفته، اما نتایج به علت عوارض وابسته به دوز این سیتوکین ناامیدکننده بوده است. البته یک استثناء در این مورد استفاده از دوزهای بالای داخل شریانی TNF-α برای درمان ملانومای بدخیم و سارکومای بافت نرم در موارد بسیار شدید است که میزان پاسخ‌دهی تا بیش از ۸۰٪ گزارش شده است.

استفاده از سیتوکین‌ها به عنوان درمان کمکی همراه واکسن‌ها در دست کارآزمایی بالینی است و مشخص شده که IFNها و IL-2 اثرات مفیدی در پاسخ‌دهی انسان‌ها به واکسن هپاتیت B ایفا می‌کنند. دنیلوکین دیفیتوکس یک IL-2 است که به توکسین دیفتری متصل شده و در درمان بیماران مبتلا به لنفومای سلول‌های T جلدی با CD25+ به‌کار می‌رود. IL-12 و GM-CSF نیز با واکسن‌ها اثرات کمکی نشان داده‌اند. در این زمینه GM-CSF بسیار مورد توجه است زیرا در تحریک فراخوانی سلول‌های تخصص یافته عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن مانند سلول‌های دندریتیک که آغازکنندهٔ پاسخ‌های معمولی[1] خام وابسته به آنتی‌ژن با لنفوسیت‌های T هستند نقش مؤثری دارند. پیشنهاد شده است که GM-CSF می‌تواند به خودی خود سبب تحریک پاسخ ایمنی ضد توموری در ملانوما و سرطان پروستات و سرکوب این تومورها شود.

لازم به توضیح است که برهمکنش سیتوکین‌ها با سلول‌های هدف اغلب سبب آزادشدن آبشاری از سیتوکین‌های اندوژن مختلف می‌شود که به طور همزمان یا یکی پس از دیگری اثرات خود را اعمال می‌کنند. برای مثال مواجه‌شدن با IFN-γ سبب افزایش تعداد گیرنده‌های سطح سلول‌های هدف TNF-α می‌شود. درمان با IL-2، تولید TNF-α را القاء می‌کند در حالی که درمان با IL-12 سبب تولید IFN-γ می‌شود.

مهارکننده‌های سیتوکین‌ها

کاربرد بسیار جدید داروهای تعدیل سیستم ایمنی برای درمان، استفاده از مهارکننده‌های سیتوکین‌ها (فصل ۳۶ را ببینید) برای درمان بیماری‌های التهابی و شوک سپتیک است که در آنها سیتوکین‌هایی مثل IL-1 و TNF-α در پاتوژنز بیماری نقش دارند (بالا را ببینید). در حال حاضر داروهای مورد استفاده یا در دست تحقیق شامل آنتی‌بادی‌های ضدسیتوکین مونوکلونال،

1- Naive

گیرنده‌های سیتوکینی محلول می‌باشند. آناکینرا، یک شکل نوترکیب از آنتاگونیست گیرنده IL-1 است که به‌طور طبیعی در بدن وجود دارد و این ترکیب از اتصال IL-1 به گیرنده‌اش جلوگیری می‌کند و سبب مهار آزادشدن آبشاری سیتوکین‌هایی که در صورت اتصال IL-1 به گیرنده‌اش اتفاق می‌افتد، می‌شود. این دارو در درمان آرتریت روماتوئید بزرگسالانی که درمان آنها با استفاده از یک یا تعداد بیشتری از داروهای تعدیل‌کنندهٔ ضدروماتوئیدی با شکست مواجه شده، مورد استفاده قرار می‌گیرد. **کاناکینوماب** یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی است که برضد $IL\text{-}1\beta$ عملکرده، $IL\text{-}1\beta$ متصل شده و از اتصال آن به گیرنده‌های IL-1 جلوگیری می‌کند. **ریلوناسپت** یک پروتئین الحاقی دایمر است که شامل دومن متصل به لیگاند در بخش خارج سلولی گیرنده‌های IL-1 مرکب (IL-1R) و گیرنده‌های IL-1 پروتئین‌های ضمیمه (IL-1RAcP) است که بخش FC IgG_1 انسانی ملحق می‌شود. این مولکول‌ها در درمان سندرم پریودیک همراه با کرایوپیرین استفاده می‌شود.

این بیماران در صورت استفادهٔ همزمان از یک داروی ضد $TNF\text{-}\alpha$ یا ابتلاء به عفونت‌های مزمن یا در هر صورت به سربردن در شرایط سرکوب سیستم ایمنی و یا بدخیمی، باید به دقت مورد پایش قرار گیرند.

■ واکنش‌های ایمونولوژیک به داروها و آلرژی دارویی

مکانیسم‌های پایهٔ سیستم ایمنی و نیز شیوه‌های تحریک یا مهار این سیستم یا داروها در قسمت‌های پیشین این فصل بررسی شدند. اما داروها می‌توانند از راه‌های نامطلوب، سبب فعال‌شدن سیستم ایمنی شوند که به عنوان واکنش‌های مضر ناشی از دارو تظاهر می‌کند. این واکنش‌ها بیشتر در طبقه‌بندی وسیعی به صورت آلرژی دارویی گروه‌بندی می‌شوند. به علاوه بسیاری از واکنش‌های دارویی مانند واکنش به پنی‌سیلین، یدیدها، فنی‌توئین و سولفونامیدها ذاتاً واکنش‌های آلرژیک هستند که به صورت بثورات جلدی، ادم، واکنش‌های آنافیلاکتیکی، گلومرولونفریت، تب و ائوزینوفیلی تظاهر می‌کنند.

واکنش‌های دارویی ایجاد شده به واسطه پاسخ‌های ایمنی می‌تواند مکانیسم‌های متفاوت زیادی داشته باشد. بنابراین هر یک از ۴ نوع اصلی افزایش حساسیت که در همین فصل بررسی شدند، می‌توانند در ایجاد واکنش‌های دارویی آلرژیک نقش داشته باشند.

- **نوع I:** واکنش‌های آلرژیک حاد ایجاد شده با واسطه IgE ناشی از نیش حیوانات، گرده گیاهان و داروها که شامل آنافیلاکسی، کهیر و آنژیوادم است. IgE به ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌های خونی متصل می‌شود و پس از برهمکنش با آنتی‌ژن، سلول میانجی‌های آلرژیک قدرتمندی آزاد می‌کند.
- **نوع II:** داروها، اغلب سبب تعدیل و تغییر پروتئین‌های بیمار می‌شوند و در نتیجه پاسخ با آنتی‌بادی علیه پروتئین‌های تعدیل شده می‌شود. این پاسخ‌های آلرژیک شامل ترشح IgG یا IgM است که آنتی‌بادی با اتصال به یکی از سلول‌های میزبان آن را مستعد لیز وابسته به کمپلمان یا سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی می‌کند.
- **نوع III:** داروها ممکن است که سبب بیماری سرم شوند. در این بیماری کمپلکس‌های ایمنی محتوی IgG شکل می‌گیرد که با یک آنتی‌ژن خارجی کمپلکس تشکیل داده و واسکولیت وابسته به کمپلمان چند سیستمی دیده می‌شود که می‌تواند سبب بروز کهیر شود.
- **نوع IV:** آلرژی سلولی، مکانیسمی است که در آن درماتیت تماسی آلرژیک با استفاده موضعی داروها یا سفت‌شدن پوست در محل تزریق داخل پوستی آنتی‌ژن رخ می‌دهد.

در برخی واکنش‌های دارویی ممکن است چندین نوع از این پاسخ‌های فوق حساسیتی با هم دیده شوند. برخی عوارض جانبی به داروها ممکن است که به اشتباه جزء واکنش‌های ایمنی یا آلرژیک در نظر گرفته شوند، در حالی‌که آنها وضعیت‌های نقص‌دار ژنتیکی حاد یا ایدیوسنکراتیک هستند و با مکانیسم‌های ایمنی ایجاد نمی‌شوند (مانند واکنش همولیز به پریماکین در کمبود G6PD یا آنمی آپلاستیک ناشی از کلرامفنیکل).

آلرژی دارویی فوری (نوع I)

آلرژی حساسیتی نوع I (فوری) به تعدادی از داروهای خاص، زمانی دیده می‌شود که دارو به خودی خود توانایی القای پاسخ ایمنی را ندارد، اما پس از اتصال کووالان به یک پروتئین ناقل میزبان (هاپتن) سبب بروز پاسخ می‌شود. در این حالت سیستم ایمنی کونژوگهٔ هاپتن ـ دارو را به عنوان مولکول خودی تغییر کرده می‌شناسد و با تولید آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی علیه هاپتن ـ دارو به آن پاسخ می‌دهد. مشخص نشده که چرا عده‌ای از مردم به دارویی با IgG پاسخ می‌دهند و عده‌ای دیگر با IgE. سلول‌های B اختصاصی برای دارو تحت تأثیر IL-4، IL-5 و

IL-13 آزادشده از سلول‌های TH_2، IgG ترشح می‌کنند. مکانیسم افزایش حساسیت فوری به واسطهٔ IgE در شکل ۵-۵۵ نشان داده شده است.

اتصال آنتی‌بادی IgE به گیرنده‌های FC با تمایل بالا (FcεRs). موجود روی بازوفیل‌های خون یا معادل‌های بافتی آن (ماست‌سل‌ها)، زمینه را برای بروز واکنش حاد آلرژیک فراهم می‌کند. مهم‌ترین محل‌های توزیع ماست‌سل‌ها، پوست، اپی‌تلیوم بینی، ریه و دستگاه گوارش است. وقتی که داروی تجویز شده دوباره به بدن معرفی می‌شود، با اتصال متقاطع به IgE موجود روی سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها و ایجاد سیگنال و پیام، سبب آزادشدن واسطه‌هایی (مثل هیستامین و لکوترین‌ها، فصول ۱۶ و ۱۸) از گرانول‌ها می‌شود که با انتقال کلسیم به داخل سلول و کاهش cAMP داخل ماست سل همراه است. بسیاری از داروها با اثر روی مکانیسم cAMP (مانند کاتکول آمین‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، تئوفیلین)، سبب مهار ترشح این واسطه‌ها می‌شوند، گروهی ترشح هیستامین را مهار می‌کنند و بقیه نیز گیرنده‌های هیستامینی را مسدود می‌کنند. سایر مواد وازواکتیو از قبیل کینین‌ها نیز ممکن است در طول ترشح هیستامین تولید شوند. این واسطه‌ها سبب آغاز سریع انبساط عضلات صاف عروق، افزایش نفوپذیری رگ‌ها افت، فشارخون، ادم و انقباض برونشیول‌ها می‌شوند.

درمان دارویی آلرژی فوری

حساسیت احتمالی به دارو را می‌توان با آزمون خراش ساده پوست برای مثال با استفاده از محلول بسیار دقیق دارو یا با ایجاد یک خراش با نوک سوزن روی پوست، آزمود. اگر فرد نسبت به دارو آلرژی داشته باشد، فوری و در ۱۵-۱۰ دقیقه قرمزی (اریتم) و خارش (به علت افزایش جریان خون در آن موضع) اتفاق می‌افتد. اما گاهی با وجود افزایش حساسیت با IgE به هاپتن یا متابولیت دارویی، باز آزمون‌های پوستی منفی می‌شوند به‌ویژه اگر بیمار در حال مصرف استروئید یا آنتی‌هیستامین‌ها باشد.

داروهای تعدیل‌کنندهٔ پاسخ‌های آلرژیک، از نقاط مختلفی روی این زنجیره اتفاقات اثر می‌گذارند. پردنیزون که در واکنش‌های آلرژیک شدید اغلب تجویز می‌شود، سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی است که با مهار تکثیر کلون‌های تولیدکنندهٔ IgE و مهار تولید IL-4 با سلول‌های کمکی T در پاسخ با IgE اثر خود را اعمال می‌کند. گلوکوکورتیکوئیدها به‌طور کلی روی لنفوسیت‌ها اثر سمی دارند. در بازوی آوران پاسخ آلرژیک، ایزوپروترنول، اپی‌نفرین و تئوفیلین سبب کاهش واسطه‌های آزاد شده از ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها و کاهش اتساع برونش‌ها می‌شوند. اپی‌نفرین اثراتی مخالف هیستامین دارد، این دارو سبب انبساط عضلهٔ صاف برونش‌ها و انقباض عضلات رگ و در نتیجه جلوگیری از برونکواسپاسم و افت فشارخون می‌شود.

همان‌طور که در فصل ۸ توضیح داده شده اپی‌نفرین داروی انتخابی برای درمان واکنش‌های آنافیلاکتیک است. آنتی‌هیستامین‌ها به صورت رقابتی سبب مهار هیستامین می‌شوند (هیستامین‌ها سبب انقباض برونش‌ها و افزایش نفوذپذیری رگ‌ها در اندام‌های انتهایی می‌شوند). گلوکوکورتیکوئیدها نیز سبب کاهش صدمات بافتی و ادم در بافت‌های ملتهب و همین طور تسهیل اثر کاتکول آمین‌ها بر سلول‌هایی می‌شوند که به اپی‌نفرین یا ایزوپروترنول مقاوم شده‌اند. چندین دارو با اثر مهاری بر سنتز لکوترین می‌توانند در بیماری‌های حاد آلرژیک التهابی مؤثر باشند (فصل ۲۰ را ببینید).

حساسیت‌زدایی نسبت به داروها

زمانی که داروهای جایگزین مناسب برای داروی مورد نظر موجود نباشد، لازم است برای نجات بیمار و درمان او از خود همان داروها (مانند پنی‌سیلین، انسولین) حتی با دانستن وجود یک حساسیت آلرژیک شناخته شده در بیمار استفاده کنیم. در چنین مواردی گاهی حساسیت‌زدایی (همچین کاهش حساسیت نیز نامیده می‌شود) با شروع دوزهای بسیار کم دارو و افزودن تدریجی آن در طول یک دورهٔ چند ساعته تا رسیدن به دوز درمانی مورد نظر (فصل ۴۳ را ببینید)، مفید واقع می‌شود. انجام این کار خطرناک است و باید حتماً تحت نظارت مستقیم پزشکی انجام شود، زیرا ممکن است قبل از اتمام حساسیت‌زدایی فرد دچار آنافیلاکسی شود. به نظر می‌رسد که مصرف آهسته و تدریجی دارو سبب اتصال تمام IgEهای روی ماست‌سل‌ها و سپس آزادشدن تدریجی گرانول‌ها می‌شود. به محض این‌که تمام IgEهای روی سطوح ماست‌سل‌ها متصل می‌شوند و سلول‌ها دگرانوله شوند، دوزهای درمانی دارو با حداقل واکنش‌های ایمنی قابل تجویز هستند. بنابراین بیمار تنها در طول تجویز دارو حساسیت‌زدایی می‌شود.

واکنش‌های خودایمنی (نوع II) به داروها

انواع خاصی از سندرم‌های خودایمنی با داروها ممکن است رخ بدهند. از جمله این بیماری‌ها می‌توان لوپوس اریتماتوز به دنبال درمان با هیدرالازین یا پروکایین آمید، هپاتیت لوپوئید در اثر

حساسیت به داروهای مسهل، آنمی همولیتیک خودایمن در اثر تجویز متیل دوپا، پورپورای ترومبوسیتوپنیک با کینیدین و آگرانولوسیتوز با طیفی از داروها را نام برد. همان طور که در سایر فصل‌های این کتاب تصریح شد، تعدادی از داروها سبب واکنش‌های نوع I و II می‌شوند. در این وضعیت‌های خودایمنی دارویی، آنتی‌بادی‌های IgG، به بافت تحت تأثیر قرار گرفته با دارو متصل و توسط سیستم کمپلمان یا با سلول‌های فاگوسیت‌کننده (با گیرنده‌های Fc) آنها را تخریب می‌کنند. خوشبختانه واکنش‌های خودایمنی به داروها اغلب در عرض چند ماه پس از قطع دارو، از بین می‌روند. استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی تنها در مواقع شدیدبودن غیرعادی پاسخ‌های خودایمنی توصیه می‌شود.

بیماری سرم و واکنش‌های واسکولیتی (نوع III)

در واکنش‌های ایمونولوژیک به داروها، بیماری سرم نسبت به پاسخ‌های آنافیلاکتیک فوری شایع‌تر است. اما افزایش حساسیت نوع II و III اغلب همپوشانی دارند. مشخصات بالینی بیماری سرم شامل کهیر و بثورات پوستی قرمز رنگ، درد مفاصل یا آرتریت، لنفوآدنوپاتی، گلومرولونفریت، ادم محیطی و تب است. واکنش‌ها همواره ۱۲-۶ روز ادامه دارند و به محض قطع دارو فروکش می‌کنند. آنتی‌بادی‌های کلاس IgG و IgM اغلب در بروز علائم دخالت دارند. مکانیسم آسیب بافتی شامل تشکیل کمپلکس‌های ایمنی و تجمع آنها روی غشاهای پایه (مانند ریه و کلیه) و به دنبال آن فعال‌شدن کمپلمان و ارتشاح لکوسیت‌ها است که سبب تخریب بافت می‌باشد. گلوکوکورتیکوئیدها برای تخفیف واکنش‌های شدید این بیماری به دارو مفیدند. در موارد شدید می‌توان از پلاسمافرز برای حذف دارو و کمپلکس‌های ایمنی در جریان خون استفاده کرد.

واسکولیت ایمنی نیز می‌تواند بر اثر داروها ایجاد شود. سولفونامیدها، پنی‌سیلین، تیواوراسیل، داروهای ضدتشنج و ترکیبات یددار همگی می‌توانند سبب شروع آنژیتیت (التهاب عروق) فوق حساسیتی شوند. اریتم مولتی‌فرم، یک ناهنجاری پوستی واسکولیتی به نسبت خفیفی است که می‌تواند به طور ثانویه در اثر افزایش حساسیت دارویی شکل بگیرد. سندروم استیونس ـ جانسون شکل شدیدتر این واکنش فوق حساسیتی و شامل اریتم مولتی‌فرم، آرتریت، نفریت، ناهنجاری‌های سیستم عصبی و مرکزی و میوکاردیت است که بیشتر در اثر تجویز سولفونامیدها دیده می‌شود. تجویز آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا پلی‌کلونال غیر انسانی مانند پادزهرهای مار زنگی می‌تواند سبب ایجاد بیماری سرم شود.

پاسخ مطالعه مورد

ظرف مدت ۲۴ تا ۷۲ ساعت پس از وضع حمل، زنان بایستی ۲mL از ایمونوگلوبولین ضد $Rh_o(D)$ به میزان ۳۰۰mcg به‌صورت تزریقی دریافت کنند. این دارو تمام سلول‌های گلبول‌های قرمز Rh مثبت کشنده را از خون پاک می‌کند و بنابراین بدن وی سلول‌های B ضد $Rh_o(D)$ تولید نکرده که سرانجام بارداری‌های آینده نیز به‌خطر نمی‌افتد.

PREPARATIONS AVAILABLE[a]

Generic name	available as
Abatacept	Orencia
Abciximab	ReoPro
Adalimumab	Humira
Alefacept	Amevive
Alemtuzumab	Campath
Anakinra	Kineret
Antithymocyte globulin	Thymoglobulin
Azathioprine	Generic, Imuran
Basiliximab	Simulect
Bevacizumab	Avastin
Canakinumab	Ilaris
Certolizumab	Cimzia
Cetuximab	Erbitux
Cyclosporine	Generic, Sandimmune, Restasis
Daclizumab	Zenapax
Denileukin diftitox	Ontak
Denosumab	Prolia
Dimethyl fumarate	Tecfidera
Etanercept	Enbrel
Fingolimod hydrochloride	Gilenya
Glatiramer acetate	Copaxone
Golimumab	Simponi
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin
Immune globulin intravenous [IGIV]	Various
Infliximab	Remicade
Interferon alfa-2a	Roferon
Interferon alfa-2b	Intron-A
Interferon beta-1a	Avonex, Rebif
Interferon beta-1b	Betaseron, Extavia
Interferon gamma-1b	Actimmune
Interleukin-2 (IL-2, aldesleukin)	Proleukin
Ipilimumab	Yervoy
Leflunomide	Arava
Lenalidomide	Revlimid
Lymphocyte immune globulin	Atgam
Mycophenolate mofetil	Generic, CellCept
Natalizumab	Tysabri
Ofatumumab	Arzerra
Omalizumab	Xolair
Panitumumab	Vectibix
Pegademase bovine (bovine adenosine deaminase)	Adagen
Pegaptanib	Macugen
Peginterferon alfa-2a	Pegasys
Peginterferon alfa-2b	PEG-Intron
Ranibizumab	Lucentis
Rh_o(D) immune globulin micro-dose	RhoGam, others
Rilonacept	Arcalyst
Rituximab	Rituxan
Scorpion antivenom (equine (Fab)'2)	Anascorp
Sirolimus	Generic, Rapamune
Tacrolimus (FK 506)	Generic, Prograf, others
Thalidomide	Thalomid
Tocilizumab	Actemra
Trastuzumab	Herceptin
Ustekinumab	Stelara

[a]Several drugs discussed in this chapter are available as orphan drugs but are not listed here. Other drugs not listed here will be found in other chapters (see Index).

بخش نهم: سم‌شناسی

فصل

۵۶ مقدمه‌ای بر سم‌شناسی شغلی و محیطی

انسان‌ها در محیطی شیمیایی زندگی می‌کنند و بسیاری از این مواد شیمیایی را از راه تنفس، بلع یا جذب از راه پوست وارد بدن خود می‌کنند. در سم‌شناسی شغلی و محیطی، سم شناس عوارض جانبی آن در انسان‌ها که ناشی از مواجهه با یک ماده شیمیایی در محیط کار یا محیطی شغلی را مورد بررسی قرار می‌دهد. در موارد بالینی سم‌شناسی شغلی و محیطی بایستی عوارض جانبی را شناخته و به درمان مواجهه با آن‌ها بپردازد. به علاوه یک سم‌شناسی شغلی و محیطی با تجربه بایستی با خطرات احتمالی ناشی از مواد شیمیائی در محیط کار و در محیط آزمایشگاهی آشنا بوده و خطرات آن را به کارفرما گوشزد کند.

سم‌شناسی شغلی و محیطی معمولاً موردهای پیچیده‌ای را معرف می‌کند. مواجهه با مواد شیمیایی و در محیط و شغل اغلب به ندرت ناشی از یک مولکول منفرد و ساده است. اغلب محیط‌های کار با مواد موجود در محیط ترکیب و مخلوطی از چند ماده مختلف است. و مواد تشکیل دهنده هر کدام از آن‌ها به طور کامل در مدارک موجود ثبت شده تا پزشک بتواند بررسی دقیقی انجام دهد. اگرچه که سازمان‌های با برنامه‌ریزی منطقی در بسیاری از کشورها جهت ارزیابی خطرات مواد شیمیایی و بررسی آن‌ها بر سلامتی وجود دارد ویژگی‌های شیمیایی هر کدام از آن‌ها اغلب توانمندی لازم جهت تعیین اثرات آن‌ها بر بیماری‌های ایجاد شده ناشی از این سموم ندارد. با توجه به اینکه اغلب این بیماری‌ها طول دوره طولانی‌تری داشته و اغلب پیش از بروز علائم مدت‌ها فرد را مبتلا نموده‌اند لذا تشخیص سریع و ابتدایی آن بسیار مشکل است. پایش مواجهه با غلظت‌های دارو در محل کار و محیط امروزه بسیار رایج شده است. اما به هر حال گستردگی آن بسیار اندک است و نمی‌توان به طور دقیق میزان و محدود مواجهه با ماده شیمیایی خاص را تعیین نموده، همچنین نمی‌توان طول دوره مواجهه، دوز آن را تعیین نمود در حالیکه این اطلاعات جهت بررسی تعیین و مدیریت اختلالات توکسیک بسیار بحرانی و ضروری است.

سم‌شناسی شغلی[1]

این حیطه از سم‌شناسی با مواد شیمیایی موجود در محل کار سروکار دارد. هدف اصلی سم‌شناسی شغلی شناسایی مواد احتمالی مضر، تشخیص بیماری‌های حاد و مزمن ایجاد شده بر اثر آنها، تعیین شرایطی که تحت آن، این مواد ممکن است به صورت ایمن مصرف شود و پیشگیری از جذب مقادیر زیان‌آور این مواد شیمیایی است. همچنین متخصصان سم‌شناسی شغلی ممکن است برنامه‌هایی را جهت مراقبت از

1- Occupational toxicology

کارگران در معرض و محیطی که آنها در آن کار می‌کنند، تعیین و اجرا نمایند. آن‌ها مکرراً در محدوده بهداشت شغلی، تأئید ایمنی حرفه‌ای و مراقبت‌های بهداشتی شغلی در محیط کار درگیر هستند.

حدود تنظیمی و راهنماهای داوطلبانه به دقت شرح داده شده‌اند تا محدودهٔ ایمنی غلظت‌های هوایی برای بسیاری مواد شیمیایی یافت شده در محیط کار را تعیین نمایند. هیأت‌های دولتی و فرادولتی در سراسر دنیا قوانین سلامت و ایمنی محیط کار، شامل حدود در معرض قرار گرفتن[۱] کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت برای کارگران، را به وجود آورده‌اند. این حدود در معرض قرار گرفتن مجاز (PELS)، قدرت قانونی دارد. رونوشتی از استانداردهای اداره سلامتی و ایمنی شغلی (OSHA) ایالات متحده را می‌توان در وب‌سایت OSHA به آدرس http://www.osha.gov یافت نمود. رونوشت استانداردهای اداره ایمنی و سلامتی معدن (MSHA) ایالات متحده را می‌توان در http://www.msha.gov یافت نمود. علاوه بر PELs که در مدارک OSHA و در پایگاه اینترنتی وجود دارد. OSHA شرایط استاندارد را برای شرایط استاندارد و سمیت‌های خاص فراهم می‌کند. این متدهای استانداردها پس از چندین مطالعه گسترده تنظیم شده است این استانداردها قانون را ملزم به بکارگیری موادی می‌کند که حائز کمپ حداقل معیارهای این استانداردهای شغلی باشند. استانداردهای OSHA را می‌توان به طور کامل در سایت http//www.osha.gov, OSHA مشاهده نمود.

سازمان داوطلبی مانند کنفرانس دوره‌ای متخصصان بهداشت صنعتی دولتی در آمریکا، لیست **مقدار حد آستانه**[۲] **(TLV)** مربوط به موارد زیادی از چنین مواد شیمیایی را منتشر کرده است. این گایدلاین‌ها پیش از این به روز شده است به محض کسب اطلاعات جدید در ایالات متحده آمریکا، این قوانین و گایدلاین‌های سریعاً به روز می‌شود. به هر حال این فرآیند بسیار کند بوده و نیازمند ورودی از منابع مختلف، بجز شرایط موارد خاص، می‌باشد در چنان موارد تغییرات اورژانسی بایستی سریعاً صورت پذیرفته تا بتوان استاندارد لازم را فراهم نمود. گایدلاین‌های ACGIHTLV به عنوان مرجعی مفید برای ارزیابی میزان مواجهه ما در محیط کار می‌باشد پذیرش این گایدلاین‌های داوطلبانه جانشین پذیرش گایدلاین‌های OSHA در ایالات متحده آمریکا نشده است. TLV فعلی ممکن است از سایت اینترنتی http://www.acgih.org, ACG1H گرفته شده باشد.

سم‌شناسی محیطی

سم‌شناسی محیطی به بررسی اثرات مضر بالقوه مواد شیمیایی که به عنوان آلاینده‌های محیط زیست و ارگانیسم‌های زنده شناخته می‌شوند، می‌پردازد. واژهٔ محیط زیست در برگیرندهٔ تمام محیط احاطه‌کنندهٔ ارگانیسم، به ویژه هوا، خاک و آب می‌باشد. انسان‌ها گونهٔ اصلی مورد توجه هستند، اما سایر گونه‌ها نیز به عنوان اهداف زیستی بالقوه از اهمیت بالایی برخوردارند. مطالعات علمی پیام‌های رخ داده در حیوانات غالباً هشدارهای ابتدایی از جهت وجود اثرات اکوترکسیک در انسان فراهم می‌کند.

آلاینده‌های هوا، محصول صنعتی‌شدن، پیشرفت تکنولوژی و افزایش شهرنشینی هستند. در موارد نادر پدیده‌های طبیعی نظیر بقایای انفجاری آتشفشانی ممکن است سبب آلودگی هوا با گازها، بخارها یا ذرات مضر برای انسان باشند. انسان‌ها نیز در معرض مواد شیمیایی موجود در محیط کشاورزی مانند آفت‌کش‌ها یا افزودنی‌های موجود در فرآورده‌های غذایی هستند، که گاهی به عنوان مواد باقی‌مانده و نیز گاهی به صورت جزئی از غذا به آن افزوده می‌شوند. آلاینده‌های هوا در ایالات متحده از سوی سازمان حفاظت از محیط زیست (EPA) هم براساس ملاحظات سلامتی و هم زیبایی‌شناسی، تنظیم می‌شوند. جداول مربوط به آلاینده‌های هوا و دیگر مسائل تنظیم کننده مربوط به آلاینده‌های هوا در ایالات متحده را می‌توان در http://www.epa.gov یافت. همچنین بسیاری از ایالت‌ها تنظیمات آلاینده هوا اختصاصی دارند که ممکن است از موارد مربوط به EPA بسیار سختگیرانه‌تر باشد. گروه‌ها و سازمان‌های فرادولتی زیادی نیز آلاینده‌های هوا را تنظیم می‌کنند. در مواردی فرا ملی، آلایندگی هوا آب به نگرانی جدی و اخیر در سال‌های اخیر تبدیل شده است. ذرات؛ رادیونوکلئوتیدها، باران‌های اسیدی و مشکلات مشابه سبب بروز آلودگی آب و هوا در کشورهای مختلف شده است. آلودگی دریایی همچنین در سال‌های اخیر افزایش داشته بر سلامت ماهیان و ماهیگیران در برخی کشورها تأثیرگذار است. این نوع آلاینده‌ها موضوع بسیاری از تحقیقات و بررسی‌های اخیر بوده است.

سازمان غذا و کشاورزی و غذا و سازمان‌های جهانی بهداشت (FAO/WHO)، اصطلاحی کارشناسی برای افزودنی‌های خوراکی، به عنوان **دریافت روزانهٔ قابل قبول**[۳] (ADI) ارائه کرده‌اند. براساس این تعریف دریافت روزانهٔ یک ماده شیمیایی در تمام طول عمر باید به حدی باشد که خطر قابل

1- Exposure
2- Threshold limit values
3- acceptable daily intake

توجهی برای فرد ایجاد نکند. با ارائه‌شدن اطلاعات جدید این گونه توصیه‌ها مورد بازبینی قرار خواهند گرفت. در ایالات متحده، اداره غذا و دارو (FDA) و وزارت کشاورزی مسئول تنظیم آلاینده‌هایی مانند حشره‌کش‌ها، داروها و مواد شیمیایی در غذاها، هستند. بسیاری مشکلات بین‌المللی به دلیل قاچاق مواد غذایی فاسد یا تقلبی بین ملت‌ها، از کشورهایی که تنظیمات و اجرای قوانین غذا و داروی خالص آنها سهل‌گیرانه بوده یا وجود ندارد، رخ می‌دهند. برای مثال بیماری‌های خاص اخیراً هم در انسان و هم در حیوان ناشی مصرف فرآورده‌های دریایی در چین گزارش شده است.

سم‌شناسی زیست محیطی

این گرایش سم‌شناسی به بررسی اثرات سمی عوامل شیمیایی و فیزیکی روی جمعیت‌ها و جوامع ارگانیسم‌های زنده در اکوسیستم‌های مشخص می‌پردازد. این بررسی شامل راههای انتقال این عوامل و برهمکنش‌های آنها با محیط است. در سم‌شناسی سنتی اثرات سمی مواد روی خود ارگانیسم‌ها بررسی می‌شود، در حالی که سم‌شناسی زیست محیطی به بررسی اثر این عوامل روی جمعیت‌های ارگانیسم‌های زنده یا اکوسیستم آنها توجه می‌شود. سم‌شناسی زیست محیطی یکی از محدوده‌های اولیه مطالعاتی توکسیکولوژی بوده است.

واژه‌ها و تعاریف سم‌شناسی

زیانباری[1] و خطر[2]

توانایی یک عامل شیمیایی برای صدمه‌زدن تحت شرایط یا موقعیتی معین است، در این زمینه شرایط استفاده و نوع تماس، نکات اصلی مورد توجه هستند. برای برآورد زیانباری باید راجع به هر دو مورد عوارض بالقوه و نیز میزانی از ماده که فرد می‌تواند در معرض آن قرار بگیرد، اطلاعات کافی داشته باشیم. هر چند، زیانباری اغلب، توصیفی براساس تخمین‌های ذهنی است تا ارزیابی عینی.

خطر، میزان انتظار وقوع یک اثر نامطلوب به دنبال تماس با یک ماده شیمیایی یا فیزیکی است و محاسبه آن از راه اطلاعات مربوط به پاسخ به دوز و نتیجه‌گیری از روابط مشاهده شده با پاسخ‌های مورد انتظار در دوزهای استفاده شده در شرایط واقعی تماس میسر می‌شود. کیفیت و تناسب داده‌های زیستی استفاده شده در چنین محاسباتی، اصلی‌ترین عوامل محدودکننده است. ارزیابی خطر به عنوان یک بخش جامع فرآیندهای تنظیمی در بسیاری از کشورها است. به هر حال بسیاری از فرضیات بررسی خطر در جمعیت همچنان تأئید نشده است. و تنها مشاهدات طولانی مدت در جمعیت‌های مختلف می‌توانند مبنای اعتبار بخشی به میزان خطرات ارزیابی شده باشد.

راه‌های تماس

راه ورود مواد شیمیایی به داخل بدن در شرایط تماسی مختلف، متفاوت است. در مکان‌های صنعتی، استنشاق اصلی‌ترین راه ورود است. انتقال از راه پوست[3] نیز اهمیت بالایی دارد اما ورود خوراکی به‌طور نسبی کمتر شایع است. در ادامه، روش‌های جلوگیری باید برای کاهش یا حذف جذب از راه استنشاق یا تماس‌های موضعی طراحی شوند. آلاینده‌های اتمسفری توسط استنشاق و تماس جلدی به بدن وارد می‌شوند. آلاینده‌های موجود در خاک‌وآب استنشاق، بلع و تماس جلدی جذب می‌شوند.

کمیت، طول مدت تماس، شدت تماس

کیفیت واکنش‌های سمی می‌تواند بسته به طول مدت تماس متفاوت باشد. یک تماس به تنهایی یا تماس‌های مکرر در طول ۱ تا ۲ روز، تماس حاد نامیده می‌شود. جذب سریع، شدید و حاد که ممکن است توسط مکانیسم‌های آنزیمی در دوزهای کم سمیت‌زدایی شود ممکن است توانمندی بدن برای سم‌زدایی مواد شیمیایی را دچار تحلیل نموده و سبب بروز سمیت کشنده شود. اما جذب همان میزان ماده به مقادیر اندک ممکن است تأثیری بر توانمندی و سمیت‌زدایی بدن نداشته باشد. این مورد با مواجهه با سیانید بیشتر دیده می‌شود رودانیز یک آنزیم میتوکندریایی که در انسان وجود دارد به طور مؤثری سیانید را به تیوسیانات غیرسمی متابولیزه می‌کند، البته در شرایطی که دوز زیاد سیانید تجویز شود. دچار تخریب و تحلیل شده و سبب بروز اثرات کشندگی ناشی از سیانید می‌شود.

مواجهه منفرد و یا پی در پی در طی دوره زمانی طولانی عنوان مزمن تلقی می‌شود. در موارد شغلی هم مواجهه حاد (مواجهه تصادفی) و مزمن (مواجهه پی در پی با ماده شیمیایی) می‌تواند رخ دهد. مواجهه با مواد شیمیایی در محیط نظیر هوا و آب و با آلاینده‌ها رخ می‌دهد معمولاً مزمن بوده که سبب بیماری‌های مزمن نظیر، تب میناماتا، فاجعه جیوه در ژاپن می‌شود. مصرف و مواجهه ناگهانی با ماده شیمیایی سبب آلایندگی حاد با ماده شیمیایی خاص و اثرات کشندگی ناشی از

1- Hazard 2- Risk
3- transdermal

آن مـی‌شود تـراژدی مـوجود در بـوفال هـند، کـه در آن متیل‌ایزوسیونات وارد جمعیت مردم شده و سبب مرگ ۴۰۰۰ فرد بالغ و زخمی شدن و آسیب به نیم میلیون نفر شد. رهاسازی دیوکسین در سوسو، ایتالیا، مناطقی از این کشور را با یک ماده ارگانیک ماندگار آلوده نموده و اثرات حاد و مزمن داشته است. اخیراً ورود نفت زیاد از شرکت BP و ترکیدگی لوله‌های انتقال نفت در خلیج مکزیکو هشداردهنده رخ‌دادهای زیست محیطی خطرناک در آینده‌ای نزدیک خواهد بود.

ملاحظات محیطی

مجموعه‌ای از ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی شناخته شده در بـرآورد زیـان‌باری بـالقوهٔ سموم مـحیطی، بـااهمیت هستند. همچنین علاوه بر آگاهی از اثرات این مواد روی ارگانیسم‌های مختلف، آگاهی داشتن از ویژگی‌های زیر نیز بـرای پیش‌بینی اثرات محیطی این مواد ضروری است: تـخریب‌پذیری مـاده، میزان تحرک‌پذیری آن در هوا، آب و خاک، تجمع زیستی (که گریزناپذیر است) و نیز انتقال و تشدید زیستی ماده در زنجیرهٔ غذایی (کادر تجمع زیستی و تشدید زیستی). مواد شیمیایی که تخریب‌پذیری ناچیزی دارند (از راههای زیستی یا غیر زیستی) تداوم زیستی را در خود نشان داده و می‌توانـند انـباشته شـوند. نمونه‌های بارز از چنین مواد شیمیایی شامل آلوده‌کننده‌های آلی پایدار (POP) مانند بای‌فنیل‌های پلی‌کلورینه و مواد مشابه است. مواد چربی دوست مانند حشره‌کش‌های ارگانوکلورینه که زمانی گسترش جهانی داشتند (مثل DDT) تمایل به تجمع حیاتی در بافت چربی دارند، که منجر به باقیمانده‌های بافتی می‌گردد. این باقیمانده‌ها و متابولیت‌های آنها به‌تدریج در طول زمان آزاد شده و ممکن است اثرات جانبی مزمن مثل وقفه اندوکرین ایجاد کنند. مواد لیـپوفیل (چـربی دوست) تـمایل بـه زیست انـباشتگی در بدن‌های چاق و باقی‌ماندن در بافت‌های آنها دارند. زمانی که یک مادهٔ سمی وارد زنجیرهٔ غذایی می‌شود، بـا تـغذیه یک گـونه از گونه‌های دیگر، تشدید زیستی اتفاق می‌افتد و مـادهٔ شـیمیایی مرتب تغلیظ و تشدید می‌شود. انسان‌ها در قله زنجیره غـذایـی ایستاده‌اند. به دلیل تجمع و تقویتی که در موجود زنـده اتـفاق می‌افتد، انسان‌ها ممکن است در معرض بار آلاینده‌های تغلیظ شده بیشتری قرار داشته باشند. آلایـنده‌ها کـه مـهم‌ترین مـواد اثرگذار روی محیط زیست هستند تخریب‌پذیری ناچیزی دارند، نسبتاً در آب، هوا یا خاک تحرک زیادی دارند، تجمع زیستی و نیز تشدید زیستی را نیز از خود نشان می‌دهند.

■ مواد شیمیایی خاص

آلاینده‌های هوا

آلودگی هوا ممکن است ناشی از تبخیرهای مـواد، آئـروسل‌ها، دودها، ذرات و ذرات شیمیایی خاص بـاشند. پـنج مـاده اصـلی مسئول ایجاد حدود ۹۸ درصد آلودگی هـوا هسـتند کـه شـامل مونوکسیدکربن (حدود ۵۲ درصد) اکسیدهای گوگرد (حـدود ۱۴ درصد)، هیدروکربن‌ها (حدود ۱۴ درصد)، اکسـیدهای نـیتروژن (حدود ۱۴ درصد) و مواد معلق (حدود ۴ درصد) است. کشاورزی به ویژه کشاورزی در ابعاد صنعتی انواع مختلفی از آلاینده‌های هوا، ذرات گرد و غبار، مواد شیمیایی حشـره‌کش‌هـا، هـیدروژن سولفات و سایر مواد را تولید می‌کند. منبع آلاینده‌ها شامل ذرات ناشی از سوخت فسیلی، حمل و نقل کارخانجات سایر فعالیت‌های صنعتی، تـولید نـیروی الکـتریکی، گـرمای هـوا و سـایر مـوارد می‌باشد. مطالعه در هلسینکی و سایر شهرها ذرات تولید شـده ناشی از اتومبیل‌ها و در حمل و نقل شهر اصلی‌ترین عامل تولید آلایـنده‌های هـوا است. اسـتفاده از کـاتالیزورهای مـبدل در اتومبیل‌ها و الزام به استفاده در کاهش آلاینده‌ها داشته است. به علاوه مـمنوع بـودن تـتراتیل سـوب در گـازوئیل مـنبع تـولید آلودگی‌های سربی را و به تبع مسمومیت با سرب در کودکان را کاهش داده است. همچنین استفاده از موتورهای دوز زمانه در اتومبیل‌ها در حمل‌ونقل شهری موجب بروز این آلودگی‌های در شهرهای بزرگ شده است. معرفی سوخت‌های پاک با سولفور کم به کاهش آلایندها و آلودگی ناشی از سولفور اکسید کمک شایانی نموده است.

استنشاق سولفوراکید که از سـوخت نـاقص زغـال حـاصل می‌شود. سبب بروز عوارض جانبی خاص در میان کودکان، بالغین و افراد مسن بـا زمـینه بـیماری‌های تـنفسی و قـلبی مـی‌شود. آلاینده‌های هوا از جـمله عـلل بـیماری‌های قـلبی، بـرونشیت، بیماری انسدادی ریه‌ها، آمفیزم ریوی، آسم برونشی و سـرطان ریه‌ها یا شش‌ها می‌باشد. مطالعات گسترده پایه و اپیدمیولوژیک بالینی در مورد سم‌شناسی آلاینده‌های هوا صورت پذیرفته کـه موجب تغییر استانداردهـای مـوجود در مـورد آلایـنده‌های هـوا شده است. اسـتاندارد EPA بـرای ایـن مـاده بـرای تـمام مـواد آلایـنده‌های مـحیطی کـاربرد دارد. و اسـتاندارد OSHA بـرای مـواجـهه در مـحل کـاربرد دارد. استاندارد آلایـندگی بـرای مونوکسیدکربن و ۵ آلاینده مهم دیگر نظیر، نیتروژن دی اکسید، اوزون، سـولفوری دی اکسـید و سـرب را مـی‌توان در http://www.epa.gov/air/criteria.html.

تجمع زیستی و تشدید زیستی

چنان‌چه ماده آلاینده‌ای به مدت‌های طولانی وارد بدن یک ارگانیسم شود و میزان آن از توانایی او برای متابولیسم یا دفع آن ماده فراتر برود، آن مادهٔ شیمیایی در داخل بافت‌های ارگانیسم تجمع پیدا می‌کند. این فرآیند **تجمع زیستی (Bioaccumulation)** نامیده می‌شود.

اگرچه تغلیظ یک آلاینده در داخل آب ممکن است به راستی غیرقابل‌کشف باشد، اما این ماده ممکن است با ورود به داخل زنجیرهٔ غذایی، صدها یا هزاران برابر تشدید شود. این فرآیند **تشدید زیستی (Biomagnification)**، نامیده می‌شود.

تشدید زیستی بی‌فنیل‌های پلی‌کلره (PCB) در دریاچهٔ بزرگ شمال آمریکا با ارقام گفته شده در زیر مربوط به محیط زیست کانادا که از سوی دولت این کشور و سایر منابع گزارش شده، نشان داده شده است. بنابراین تشدید زیستی این ماده در زنجیرهٔ غذایی از فیتوپلانکتون‌ها شروع و به شاه‌ماهی ختم می‌شود. و مقدار آن به حدود ۵۰۰,۰۰۰ برابر افزایش می‌یابد. PBC در داخل بدن حیوانات اهلی و انسان‌ها که از ماهی‌های این دریاچه تغذیه کرده‌اند نیز باقی می‌ماند.

منبع	تغلیظ PCB (ppm)[1]	تغلیظ نسبت به فیتوپلانکتون
فیتوپلانکتون (پلانکتون گیاهی)	۰/۰۰۲۵	۱
زئوپلانکتیون (پلانکتون جانوری)	۰/۱۲۳	۴۹/۲
قزل‌آلای رنگین‌کمان	۱/۰۴	۴۱۶
قزل‌آلای دریاچه	۴/۸۳	۱۹۳۲
شاه ماهی	۱۲۴	۴۹۶۰۰

۱. منابع: محیط زیست کانادا، ادارهٔ محیط زیست ایالتی کانادا، ۱۹۹۱، دولت کانادا، اتاوا و سایر منابع چاپ شده.

مونوکسید کربن

مونوکسید کربن (CO)، گازی بی‌رنگ، بی‌بو، بی‌مزه و غیر تحریک‌کننده است که یکی از محصولات جانبی سوختن ناقص است. غلظت میانگین CO در اتمسفر حدود ۰/۱ppm است. در ترافیک سنگین این غلظت ممکن است از ۱۰۰ppm هم تجاوز

جدول ۱-۵۶ نمونه‌هایی از میزان مجاز قابل مواجهه (PELs) با برخی از آلاینده‌های هوا و حلال‌ها در مقیاس قسمت بر میلیون

ترکیب	PEL[2](ppm)
بنزن	۱
مونوکسیدکربن	۵۰
تتراکلرید کربن	۱۰
کلروفرم	۵۰
دی‌اکسید نیتروژن	۵
اوزون	۰/۱
دی‌اکسید گوگرد	۵
تتراکلرید کربن	۱۰۰
تولوئن	۲۰۰
۱-۱-۱- تری کلرواتان	۳۵۰
تری‌کلرواتیکن	۱۰۰

۱. این محدوده مواجهه را می‌توان درhttp://www.osha.gov,1910,1000 و جداول Z-1 و Z-2 مشاهده کرد. استاندارد OSHA دائماً بروز شده و خوانندگان برای مراجعه به وب سایت مراجعه می‌کنند.

۲. PELs یک عدد ارزش‌گذاری شده بر مبنای TWA (میانگین وزنی زمانی) بر ۸ ساعت کاری بصورت طبیعی است که کارگران می‌توانند در این زمان بدون بروز اثرات جانبی یا آن ماده مواجهه داشته باشند.

کند. میزان فعلی توصیه شده (TLV-TWA ،TLV-STEL) در جدول ۱-۵۶ نمایش داده شده است.

۱. مکانیسم اثر ــ CO به طور برگشت‌پذیر به محل‌های اتصال اکسیژن روی هموگلوبین اتصال می‌یابد و میل اتصالی آن به هموگلوبین حدود ۲۲۰ برابر اکسیژن است. محصول ایجاد شده از اتصال CO، کربوکسی هموگلوبین است که قادر به حمل اکسیژن نیست و نیز با ایجاد تداخل در جداشدن اکسیژن از سایر اکسی‌هموگلوبین‌ها سبب کاهش انتقال اکسیژن به بافت‌ها می‌شود. در این میان مغز و قلب بیشترین آسیب را متحمل می‌شوند. دَر بزرگسالان غیر سیگاری طبیعی، سطوح کربوکسی هموگلوبین کمتر از ۱٪ میزان اشباع (۱٪ کل هموگلوبین به فرم اکسی هموگلوبین دیده می‌شود) است که این مقدار را می‌توان به تشکیل CO اندوژن ناشی از کاتابولیسم هم نسبت داد. در افراد سیگاری بسته به عادت‌های مصرف سیگار، این مقدار به ۱۰-۵٪ سطح اشباع می‌رسد. تنفس هوایی محتوی ۰/۱٪ از CO (۱۰۰۰ppm) می‌تواند سطحی از کربوکسی هموگلوبین معادل ۵۰٪ را ایجاد کند.

۲. اثرات بالینی ــ علائم اصلی مسمومیت با CO همان علائم هیپوکسی هستند که به ترتیب زیر اتفاق می‌افتند. (۱) اختلالات حرکتی روانی، (۲) سردرد و احساس سنگینی سر در ناحیهٔ گیجگاهی، (۳) سرگیجه و از دست‌دادن حدت دید (تیزبینی)، (۴) تاکی‌کاردی، افزایش سرعت تنفس (تاکی‌پنه)، سنکوپ و کما، (۵) کمای عمیق، تشنج، شوک و نارسایی تنفسی.

در غلظتی مشخص از کربوکسی هموگلوبین، پاسخ افراد مختلف بسیار متفاوت است. سطوح زیر ۱۵٪ از کربوکسی هموگلوبین ممکن است سبب تولید سردرد و ناخوشی شوند، در سطوح ۲۵٪، بسیاری از کارگران از سردرد، خستگی، کاهش محدوده توجه، و از بین رفتن هماهنگی حرکات ظریف، شکایت دارند. کلاپس و سنکوپ در محدوده ۴۰٪ ممکن است پدیدار شوند؛ سطح بالاتر از ۶۰٪ می‌تواند در نتیجهٔ تخریب غیرقابل برگشت مغز و میوکارد، مرگ را به دنبال داشته باشد. این اثرات بالینی با کار سنگین، ارتفاعات بالا و درجه حرارت‌های بالای هوا بدتر می‌شوند. در حالی‌که مسمومیت با CO اغلب مسمومیت از نوع حاد در نظر گرفته می‌شود، اما شواهد نشان داده‌اند که تماس مزمن با مقادیر پایین این ماده نیز می‌تواند سبب بروز آترواسکلروز شریان کرونر در افراد سیگاری شود. جنین انسان کاملاً به عواقب تماس با CO حساس و آسیب‌پذیر است. مواجهه زنان باردار با میزان بالای مونواکسید کربن در دوره بحرانی رشد جنین ممن است سبب مرگ جنین یا نقص‌های جنینی برگشت‌ناپذیر شود.

۳. درمان ــ بیمارانی که در معرض مونواکسید کربن بوده‌اند بایستی به سرعت از منبع مواجهه فاصله بگیرند. تنفس مصنوعی بایستی آغاز شود و غلظت بالای اکسیژن، آنتاگونیت اختصاص CO، نیز بایستی به سرعت تجویز شود. در صورتی که نارسایی در تنفس وجود داشته باشد. ونتیلاسیون مکانیکی لازم است. افزایش غلظت اکسیژن ممکن است سمی بوده و ممکن است سبب بروز و پیشرفت سندرم زجر تنفسی حاد شود. بنابراین بیماران بایستی با غلظت بالای اکسیژن ممکن است سمی بوده و ممکن است سبب بروز پیشرفت سندرم زجر تنفسی حاد شود. بنابراین بیماران بایستی با غلظت بالای اکسیژن تنها برای زمان کوتاه درمان شوند. در شرایط که فشار اتاق اتمسفر باشد نیمه عمر حذفی CO تقریباً ۳۲۰ دقیقه است با مصرف اکسیژن ۱۰۰٪ نیمه عمر حذفی به ۸۰ دقیقه ارتقا می‌یابد و با اکسیژن هایپربوریک (۲ تا ۳ اتمسفر) نیمه عمر حذفی می‌تواند به ۲۰ دقیقه هم کاهش یابد. اگرچه برخی از موارد تضادهایی در مورد سمیت CO وجود دارد. این نوع درمان برای خانم‌های بارداری که با CO مواجهه شده‌اند توصیه می‌شود. درمان با اکسیژن جهت کاهش آسیب متابولیک ناشی از CO به مغز مفید است. ادم مغزی که ناشی از مسمومیت با CO است به درمان بامانیتول و استروئیدها پاسخ نمی‌دهد. بهبود و درمان با CO پیشرفته در درجات پیشرفته هم قابل بهبود است. اما برخی بیماران اختلالات حرکتی و نوروسایکولوژیک را حتی پس از بهبود از مسمومیت با CO نشان می‌دهند.

دی‌اکسید گوگرد

SO_2 گازی بی‌رنگ و تحریک‌کننده است که بیشتر طی فرآیند احتراق سوخت‌های فسیلی حاوی گوگرد تولید می‌شود OSHA فعلی (جدول ۱–۵۶) در وب سایت OSHA ارائه شده است (http://osha.gov, 1910,1000, Table Z-1 جدول را ببینید).

۱. مکانیسم اثر ــ در دمای اتاق حلالیت SO_2 تقریباً آب $200gSO_2/L$ است. به دلیل حلالیت بالای آن در آب، SO_2 در برخورد با غشاهای مرطوب، اسید سولفورو تولید می‌کند که مسئول اثرات تحریک‌کنندگی شدید روی چشم، غشاهای موکوسی و پوست است. نزدیک به ۹۰٪ از SO_2 تنفس شده روی دستگاه تنفس فوقانی که محل اصلی اثر این گاز است، جذب می‌شود. استنشاق SO_2 سبب انقباض برونشیول‌ها می‌شود و رفلکس‌های (انعکاس‌های) پاراسمپاتیکی و تغییر شدت انقباض (تون) عضلات صاف، دلایل بروز هستند. تماس با 5ppm از SO_2 به مدت ۱۰ دقیقه، در بیشتر انسان‌ها سبب افزایش مقاومت به جریان هوا می‌شود. تماس با 10ppm–5 موجب برونکواسپاسم شدید می‌شود. ۲۰–۱۰٪ از جمعیت بزرگسالان جوان سالم حتی به کوچکترین غلظت‌های این ماده نیز واکنش نشان می‌دهند. پدیدهٔ سازش با غلظت‌های تحریک‌کنندهٔ این گاز در کارگران گزارش شده است. افراد مبتلا به به‌طور خاص به این گاز حساس هستند.

۲. اثرات بالینی و درمان ــ از علائم و نشانه‌های این مسمومیت می‌توان به سوزش چشم‌ها، گوش و گلو و رفلاکس انقباضی برونش‌ها اشاره کرد. در افراد آسماتیک، بودن در معرض SO_2 ممکن است منجر به بروز حملهٔ حاد آسم گردد. در تماس‌های شدید ممکن است، ادم ریوی تأخیری مشاهده شود. اثرات جمع شونده ناشی از تماس مزمن با سطوح پایین SO_2، به‌ویژه در انسان‌ها مشخص نیست. اما به هر حال این اثرات با

بدترشدن بیماری‌های قلبی ریوی همراه هستند. وقتی در معرض ترکیباتی حاوی بار زیادی از ذرات قابل تنفس و SO_2 قرار گیرند، بار تحریک‌کنندهٔ مخلوط ممکن است پاسخ تنفسی سمی را افزایش دهد. برای مسمومیت با SO_2 درمان اختصاصی وجود ندارد، اما مانورهای درمانی مختلفی برای درمان مسیر تنفسی تحریک شده و تنگی نفس وجود دارد. در برخی از مناطق آلوده شده شهری افزایش غلظت SO_2 در ترکیب با برخی دیگر آلاینده‌های سبب افزایش بیش از پیش آلاینده‌ها و بروز برونشیت آسمی شود. کودکان و افراد کهنسال در معرض خطر بیشتری است. اصلی‌ترین منبع افزایش SO_2 سوخت فسیلی هم در مورد صنعتی و هم کاربردهای خانگی است، سوخت‌های حاوی سولفور زیاد در سوخت‌های مورد مصرف در حمل و نقل نیز در این مورد تأثیرگزار است.

اکسیدهای نیتروژن

اکسید نیتروژن (NO_2) گازی قهوه‌ای رنگ تحریک‌کننده است که گاهی با آتش تولید می‌شود. همچنین از یونجه تازه نیز آزاد می‌شود. تماس کشاورزان درسیلو و اطراف آن می‌تواند سبب ایجاد بیماری **پرکنندگان سیلو**[1] شود. یک بیماری شدید و نسبتاً کشنده از سندرم زجر تنفسی است. این اختلال امروزه نادر است. معدنچیانی که بطور منظم با تجهیزات دیزلی مواجهه می‌شوند به طور خاص با مواد نیتروژن اکسیدی با اثرات تنفسی جدی مسموم می‌شوند. امروزه اصلی‌ترین علت مواجهه افراد با نیتروژن اکسید، NO_2، سوخت‌های ناشی از اتوموبیل‌ها است. اخیراً مطالعات نشان دادند، که موتورهای احتراقی نقش مهمی در تولید NO_2 در آلودگی هوا ایجاد می‌کند. انواعی از اختلالات تنفسی، قلبی، عروقی و سایر اختلالات با مواجهه NO_2 همگام بوده است.

۱. مکانیسم اثر ــ NO_2 تحریک‌کنندهٔ قدرتمند ریه با توانایی تولید ادم ریوی است. این ماده قادر به ایجاد ادم ریوی و سندرم استرس حاد ریوی (ARDS) می‌باشند: آسیب‌های استنشاقی سبب بروز آسیب‌های بافتی شده که سبب می‌شود تا سورفاکتانت نتواند شرایط لازم برای تسهیل عملکرد ریه‌ها را فراهم کند. سلول‌های نوع I آلوئول به نظر می‌رسد اصلی‌ترین سلول‌های درگیر در مواجهه با مواد استنشاقی باشند. در مواجهه‌های زیاد سلول‌های آلوئولار نوع II,I آسیب می‌بینند. در صورتیکه تنها سلول‌های نوع I آسیب ببیند پس از سپری نمودن یک دوره حاد زجر تنفسی به نظر می‌رسد که بتوان با تجهیزات و نتیلاسیون و داروهای خاص سبب بهبودی شود. برخی از بیماران به نظر می‌رسد که آسم غیر آلرژیک را از خود نشان می‌دهند که با نام بیماری توییچ راه‌های هوایی نامیده می‌شود. در صورت آسیب جدی به سلول‌های نوع II, I جایگزینی سلول‌های نوع I ممکن است با نقص زیادی رخ داده و بروز فیبروز شدید ممکن است سبب کولاپس شدید شود که می‌تواند سبب بیماری تنفسی محدودکننده عملکرد شود. علاوه بر اثرات مستقیم و عمیق بر ریه‌ها اثرات غیرمستقیم و طولانی ناشز ای NO_2 بر بیماری قلبی و عرقی، افزایش بروز سکته و بیماری‌های مزمن به تأئید رسیده است.

PEL فعلی برای NO_2 در جدول ۱-۵۶ ارائه شده است. مواجهه با ۲۵ ppm از NO_2 برخی از افراد را تحریک می‌کنند. ۵۰ppm از آن نسبتاً برای چشم‌ها و بینی محرک می‌باشد. مواجهه برای ۱ ساعت با مقادیر ۵۰ ppm می‌تواند سبب ادم ریوی و لژیون مزمن شود. مقادیر ۱۰۰ppm می‌تواند سبب ادم ریوی و مرگ شود.

۲. اثرات بالینی ــ علائم و نشانه‌های تماس حاد با NO_2 شامل سوزش چشم‌ها و بینی، سرفه، تولید خلط موکوئیدی یا کف آلود، تنگی نفس و درد سینه است. ادم ریوی ممکن است طی ۲-۱ ساعت پس از تماس ظهور کند. در برخی افراد علائم بالینی ممکن است در حدود ۲ هفته فروکش کند و سپس بیمار به مرحلهٔ دوم تشدید خفیف بیماری وارد شود که شامل بازگشت ادم ریوی و تخریب فیبروبلاست‌های برونشیول‌های انتهایی (برونشیولیت انسدادی) است. تماس مزمن حیوانات آزمایشگاهی با ۲۵ppm-۱۰ از NO_2 سبب تغییرات آمفیزمی شده است و در نتیجه این اثرات مزمن برای انسان‌ها نیز می‌تواند نگران‌کننده باشد.

۳. درمان ــ هیچ درمان اختصاصی برای مسمومیت حاد با NO_2 وجود ندارد. شیوه‌های درمانی برای کنترل تحریکات ریوی عمیق و ادم ریوی غیر قلبی[2] وجود دارند. این روش‌ها شامل حفظ تبادلات گازی با اکسیژن‌رسانی و تهویهٔ آلوئولی کافی هستند. دارودرمانی با اتساع‌کننده برونش‌ها آرام‌بخش‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها قابل انجام است. رویکرد جدید در مدیریت ARDS ناشی از NO_2 ایجاد شده و تضادهای جدی درحال حاضر در مورد پروتکل‌های درمان تنفسی وجود دارد.

اوزون و سایر اکسیدها

اوزون (O_3)، یک گاز آبی رنگ محرک بوده که در اتمسفر زمین حضور دارد که بهترین و کاملترین محرک اشعه ماوراء بنفش در

1- Silo filler's disease
2- Noncardiogenic

ارتفاع زیاد است. در سطوح نزدیک به زمین اوزون یکی از آلاینده‌های مهم است. اوزون اتمسفر از فتولیز اکسید نیتروژن، یک ترکیب ارگانیک فرار، و CO پدید می‌آید. این ترکیبات هنگامی پدید می‌آیند که برخی ترکیبات نظیر گازوئیل، نفت، یا زغال سوته یا برخی ترکیبات شیمیائی (برای مثال حلال‌ها) بخار می‌شود. اکسید نیتروژن در حاملین موتورها نیروگاه یا سیستم‌های تولید حرارت ممنوع است. ترکیبات آلی بخارشونده از مصرف در نیروگاه‌ها پالایشگاه، کارخانجات پمپ بنزین‌ها، ابزار نقاشی و سایر منابع منع مصرف دارند. یک ارزیابی EPA در مقادیر اوزون در سطوح زمین را می‌توان در http://www.epa.gov/glo/ یافت.

اوزون می‌تواند در محیط‌های کار و با تجهیزت الکتریکی با ولتاژ بالا تولید شود. منابع کشاورزی نیز مهم است. یک ارتباط خطی بین مواجهه اوزون (سطوح ۱ ساعت ۲۰ تا ۱۰۰ ppm) و پاسخ عضله صاف برونشی وجود دارد. برای PEL فعلی در مورد اوزون جدول ۱-۵۶ را ببینید.

۱. مکانیسم اثرات بالینی ــ O_3 تحریک‌کننده غشاهای مخاطی است. تماس خفیف با آن سبب تحریک دستگاه تنفسی فوقانی می‌شود و تماس‌های شدید می‌تواند سبب تحریک شدید ریه همراه با ادم ریوی (در صورت استنشاق غلظت‌های کافی) شود. نفوذ اوزون به ریه به حجم جاری ریه بستگی دارد و به همین دلیل است که ورزش می‌تواند سبب افزایش رسیدن اوزون به قسمت‌های عمیق‌تر ریه شود. برخی از اثرات O_3 همان‌هایی است که در پرتوتابی نیز دیده می‌شود. به همین خاطر پیشنهاد شده است که عوارض O_3 ممکن است ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد باشد. این گاز سبب بروز تنفس سطحی و کاهش ظرفیت ریه می‌شود. افزایش حساسیت ریه به مواد منقبض‌کننده ریه نیز مشاهده شده است. تماس با حدود ۰/۱ppm به مدت ۳۰-۱۰ دقیقه می‌توانند سبب تحریک و خشک‌شدن گلو شود و میزان بیشتر از ۰/۱ppm ممکن است موجب تغییر حدت بینایی، درد زیر استرنوم[1] و نفس تنگی شود. عملکرد ریه در غلظت‌های بیشتر از ۰/۸ppm مختل می‌شود.

پاسخ شدید راه‌های هوایی و التهاب آن در انسان‌ها در این نوع مسمومیت دیده می‌شود. پاسخ ریه به O_3 پاسخی دینامیک (پویا) است. تغییرات مورفولوژیک و بیوشیمیایی، هم در اثر جراحت مستقیم و هم ناشی از پاسخ‌های ثانویه به آسیب اولیه، ایجاد می‌شوند. تماس طولانی در حیوانات سبب تغییرات مورفولوژیکی و عملکردی می‌شود. برونشیت مزمن، برونشیولیت، فیبروز و تغییرات آمفیزم مانند در بسیاری از گونه‌ها، (شامل انسان)، در اثر تماس با غلظت‌های بالای 1ppm مشاهده شده است. میزان مراجعه به بخش اورژانس بیمارستان برای بیماری‌های کاردیومیوپاتی ناشی از اوزون بسیار افزایش یافته است. مطالعه پاسخ فیزیولوژیک انسان به مواجهه اوزون و بیومارکرها می‌تواند کمک شایانی به اثرات و توکسیکولوژی اوزون کمک کد.

۲. درمان ــ درمان اختصاصی برای مسمومیت حاد با O_3 وجود ندارد. کنترل این مسمومیت به شیوه‌های به کار رفته درمانی برای رفع التهاب عمیق ریه و ادم ریوی که ناشی از ARDS باشد، غیر قلب‌زا بستگی دارد. استاندارد فعلی ملی برای اوزون در http://www.epa.gov/air/criteria آورده شده است (بخش اکسیدهای نیتروژن در بالا را بخوانید).

حلال‌ها

هیدروکربن‌های آلیفاتیک هالوژن‌دار

این عوامل به عنوان حلال‌های صنعتی و برای پاک‌کردن چربی و نیز در پاک‌کننده‌ها استفاده گسترده‌ای دارند. این مواد شامل تتراکلریدکربن، کلروفرم، تری‌کلرواتیلن، تتراکلرواتیلن (پرکلرواتیلن) و ۱،۱،۱- تری‌کلرواتان (متیل کلروفرم) هستند. گرچه به دلیل این احتمال که هیدروکربن‌های آلیفاتیک هالوژنه برای انسان‌ها سرطانزا هستند، تتراکلرید کربن و تری‌کلرواتیلن به صورتی گسترده از محیط کار حذف شده‌اند. پرکلرواتیلن و تری‌کلرواتان هنوز در خشکشویی و برای از بین بردن چربی حلال مورد استفاده بودند ولی مصرف آنها در آینده محدود شده است. خشکشویی به عنوان یک شغل، از سوی آژانس بین‌المللی برای تحقیق علیه سرطان (IARC)، به عنوان فعالیت سرطانزای کلاس 2B فهرست شده است. مرکز بهداشت کانادا که مسئول بهداشت شغلی و ایمنی کار و مواجهه با کارسینوژن است در پایگاه اینترنتی http://www.ccohs.ca/oshanswers قابل مشاهده است.

آلیفاتیک‌های فلوئورینه مانند فرئون و ترکیبات کاملاً وابسته، هم در محیط کار و هم در کالاهای مصرفی مورد استفاده قرار گرفته‌اند ولی به دلیل تخریب شدید محیط زیست که می‌توانند ایجاد کنند، استفاده از آنها با موافقت‌نامه‌های بین‌المللی محدود یا متوقف شده است. حلال‌های آلیفاتیک هالوژنه شایع

1- Substernalpain

هم به عنوان آلوده‌کننده‌های پایدار آب، مشکلات جدی به وجود می‌آورند. آنها به عنوان نتیجه‌ای از اقدامات ضعیف انهدامی، به صورتی گسترده هم در آبهای زیرزمینی و هم آب خوراکی یافت می‌شوند.

برای مشاهده TLVهای توصیه شده به جدول ۱-۵۶ مراجعه کنید که شامل OSHA PEL توصیه شده این ترکیبات است (http://www.osha.gov) جدول Z-۱ را ببینید.

۱. مکانیسم عمل و اثرات بالینی ــ در حیوانات آزمایشگاهی، هیدروکربن‌های هالوژنه سبب تضعیف سیستم عصبی مرکزی، آسیب‌های کبدی و کلیوی و درجاتی از عوارض قلبی می‌شوند. تعدادی از آنها نیز در حیوانات سرطانزا بوده و در انسان سرطانزای احتمالی در نظر گرفته می‌شوند. تری‌کلرواتیلن و تتراکلرواتیلن توسط برنامه سم‌شناسی ملی ایالات متحده به عنوان «عاقلانه پیش‌بینی می‌شود که یک سرطانزای انسانی باشد» و توسط IARC به عنوان سرطانزای انسانی احتمالی کلاس 2A فهرست شده است. این مواد باعث تضعیف سیستم عصبی مرکزی در انسان‌ها می‌شوند، که کلروفرم قدرتمندترین آنها است. تماس مزمن با تتراکلرواتیلن و شاید ۱،۱،۱- تری‌کلرواتان، می‌توانند سبب اختلال حافظه و نوروپاتی محیطی شود. تمام حلال‌های هالوهیدروکربن می‌توانند سبب آریتمی قلبی در انسان، بویژه در شرایط هیجانی و ترشح نوراپی‌نفرین شوند.

عوارض کبدی نیز عارضه‌ای شایع است که در انسان‌ها پس از تماس‌های مزمن یا حاد اتفاق می‌افتد. تتراکلرید کربن از بقیه قدرتمندتر است. عوارض کلیوی در انسان‌ها در اثر تماس با تتراکلریدکربن، کلروفرم و تری‌کلرواتیلن مشاهده می‌شود. در مطالعات انجام شده روی موش‌های صحرایی و برخی مطالعات اپیدمیولوژیک انسانی، تماس با کلروفرم، تتراکلراید کربن و تری‌کلرواتیلن در طول زندگی، موجب سرطانزایی شده است. دی کلرومتان (متیل کلراید یک نوروتوکسین قدرتمند یک تولیدکننده CO در انسان و یک کارسینوژن است. این ماده در صنایع رنگ‌آمیزی پلاستیک و به منظور سایر اهداف کاربرد دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک در مورد در معرض قرارگیری شغلی کارگران به حلال‌های هیدروکربنه آلیفاتیک هالوژنه مختلف شامل تری‌کلرواتیلن و تتراکلرواتیلن، همراهی قابل توجهی را بین در معرض عامل قرارگرفتن و سرطان کلیه، پروستات و بیضه یافته است. تری‌کلرواتان امروز به عنوان کلاس ۱ شناخته می‌شود و به عنوان یک کارسینوژن انسانی توسط IARC عامل سرطان کلیه و لنفومای غیر هوچکینی شناخته می‌شود. مشاهده شده که سرطان‌های دیگر نیز افزایش یافته‌اند ولی شیوع آنها به حدی که از لحاظ آماری باارزش باشد، نرسیده است.

۲. درمان ــ درمان اختصاصی برای مسمومیت حاد در اثر تماس با هیدروکربن‌های هالوژنه وجود ندارد و درمان به سیستم اندام درگیر بستگی دارد.

هیدروکربن‌های آروماتیک

بنزن، به علت ویژگی‌های حلال بودنش و نیز به عنوان واسطه‌ای در سنتز بسیاری از مواد شیمیایی مورد استفاده است. بنزن جزء مهم بنزین است که باقی می‌ماند و ممکن است در بنزین‌های با کیفیت بالا در غلظت‌های تا ۱/۵٪ یافت شود. در آب و هوای سرد مانند آلاسکا، غلظت‌های بنزن در بنزین ممکن است به ۵٪ برسد. یکی از مهمترین مواد شیمیایی مورد کاربرد در دنـــیا است. PEL فعلی ۱ ppm در هوا (جدول ۱-۵۶ و http://www.osha.gov) ۵ppm برای تماس پوستی در نظر گرفته می‌شود. حدود در معرض قرارگیری مجاز اعلام شده از سوی OSHA، ۱ppm در هوا و تا حد ۵ppm برای تماس پوستی است. انستیتوی ملی برای ایمنی و سلامتی شغلی (NIOSH) و دیگران پیشنهاد کرده‌اند که حدود در معرض قرارگیری برای بنزن بیشتر کاهش یافته و به ۰/۱ppm برسد، زیرا سرطان‌های خون زیادی در PEL جاری دیده می‌شوند.

عارضه حاد بنزن تضعیف سیستم عصبی مرکزی است، تماس با ۷۵۰۰ppm به مدت ۳۰ دقیقه می‌تواند کشنده باشد. تماس با مقادیر بالاتر از ۳۰۰۰ppm، می‌تواند سبب سرخوشی، تهوع، مشکلات حرکتی، کما شود. سرگیجه، گیجی، سردرد و تهوع نیز در غلظت‌های ۵۰۰ppm-۲۵۰ محتمل است. درمان اختصاصی برای اثرات سمی بنزن وجود ندارد.

تماس مزمن با بنزن می‌تواند موجب عوارض جدی شود که بارزترین آن آسیب مغز استخوان است. آنمی آپلاستیک، لکوپنی، پان‌سیتوپنی، و ترومبوسیتوپنی هم مانند لوسمی در سطوح بالاتر در معرض قرارگیری دیده می‌شوند. در معرض قرارگیری مزمن نسبت به سطوح بسیار کمتر با لوسمی در انواع مختلف مانند لنفوم، میلوم و سندرم میلودیسپلاستیک همراه بوده است. پژوهش‌های اخیر وقوع لوسمی، متعاقب چندین سال تماس با ۲ppm، را نشان داده است. به نظر می‌رسد سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی مغز استخوان هدفی برای بنزن یا متابولیت‌های آن باشند، و دیگر سلول‌های بنیادی هم ممکن است هدف قرار گیرند.

بنزن به شدت مشاهده شده که موتاژن بوده و سبب شکست کروموزومی می‌شود. مطالعات اخیر تغییرات کروموزومی و الگوی ژنتیکی ناشی از بنزن را نشان داده‌اند. اطلاعات اپیدمیولوژیک یک همراهی سببی را بین قرار داشتن در معرض بنزن و شیوع افزایش یافته لوسمی در کارگران نشان می‌دهد. امروزه بسیاری سازمان‌ها بنزن را به عنوان ماده سرطانزای انسانی شناخته شده دسته‌بندی می‌کنند.

تولوئن (متیل بنزن)، فاقد سمیت‌های بنزن برای مغز استخوان است و نیز با ایجاد لوسمی ارتباطی ندارد. به عنوان کارسینوژن مطرح نبوده و در کلاس IARC3 قرار می‌گیرد. اما به هر حال می‌تواند سبب تضعیف سیستم عصبی مرکزی و تحریک پوست و چشم شود. همچنین آثار زیانباری بر روی جنین دارد. جدول ۱-۵۶ و جدول Z-۱، OSHA و Z-۲ (http://www.osha.gov) را برای PEL ببینید. تماس با ۸۰۰ppm می‌تواند سبب خستگی شدید و آتاکسی شود. ۱۰۰۰۰ppm می‌تواند سبب کاهش سریع هوشیاری شود. اثرات مزمن تماس طولانی مدت با تولوئن مشخص نیست، زیرا مطالعات انسانی انجام شده، معمولاً اثرات چندین حلال را با هم بررسی کرده‌اند و تولوئن به تنهایی مطالعه نشده است. در یک سری مطالعات شغلی محدود، اثرات برهمکنش‌های متابولیکی یا تغییردهندگی تولوئن در کارگرانی که با سایر حلال‌ها نیز سروکار داشته‌اند، مشاهده شده است. تولوئن با درجات کمتر پالایش شده، حاوی بنزن می‌باشد. درصورتی که تولوئن صنعتی (تکنیکال) استفاده شود. درصورتی که مواجهه انسانی وجود داشته باشد، آنالیز میزان مواد بنزن مورد تماس بایستی صورت گیرد.

گزیلن (دی‌متیل بنزن) در بسیاری از فرآیندهای پاکسازی چربی با حلال، جایگزین بنزن شده است. سه گزیلن هم مانند تولوئن، نه خواص میلوتوکسیک بنزن را دارند و نه همراهی با لوسمی دارند. گزیلن تضعیف‌کننده سیستم عصبی مرکزی و تحریک کننده پوست است. گزیلن کمتر پالایش شده، حاوی بنزن است. TLV-TWA و TLV-STEL تخمین زده شده به ترتیب ۱۰۰ و ۱۵۰ppm است. OSHA PEL را می‌توان در http://osha.gov و جدول ۱-Z مشاهده کرد.

حشره‌کش‌ها

حشره‌کش‌های ارگانوکلره

این عوامل اغلب به چهار دسته تقسیم می‌شوند: DDT (کلروفنوتان) و آنالوگ‌هایش، هگزاکلریدهای بنزنی، سیکلودی‌ان‌ها و توکسافن‌ها (جدول ۲-۵۶). این مواد، ترکیبات آریلی، کربوکسیلی یا هتروسیکلیک محتوی استخلاف‌های کلری هستند. ویژگی‌های هر کدام از این ترکیبات با بقیه تفاوت دارد و بیشتر تفاوت در ترانسفورماسیون زیستی و ظرفیت آنها برای ذخیره‌شدن در بافت‌ها است. عوارض و ذخیره‌شدن لزوماً با هم مرتبط نیستند. این مواد از راه پوست، استنشاق یا بلع خوراکی قابل جذب هستند. تفاوت‌های کمی مهمی بین مشتقات مختلف دیده می‌شود. DDT محلول جذب ناچیزی از راه پوست دارد، در حالی که جذب دی‌الدرین از پوست بسیار بالاست. حشره‌کش‌های ارگانوکلرین به دلیل اینکه آسیب شدید به محیط زیست می‌رسانند، تا درجه زیادی متروک شده‌اند. استفاده بسیار محدود از DDT برای نابودی حشرات محلی در مناطق مالاریاخیز آفریقا ادامه دارد. این استفاده مورد مناقشه است، ولی بسیار مؤثر بوده و احتمالاً برای آینده‌ای قابل پیش‌بینی در محلی باقی می‌ماند. پس‌مانده‌های حشره‌کش‌های ارگانوکلرین در انسان‌ها، حیوانات و محیط زیست مشکلات طولانی‌مدتی ایجاد می‌کند که هنوز کاملاً درک نشده‌اند.

۱. سم‌شناسی انسانی ــ مشخصات اثرات سمی حاد تمام حشره‌کش‌های ارگانوکلره در انسان‌ها از لحاظ کیفی مشابه هستند. این عوامل با ایجاد اختلال در غیر فعال‌شدن کانال سدیم و غشاهای قابل تخریب، سبب تحریکات تکراری سریع در بیشتر نورون‌ها می‌شوند و انتقال یون کلسیم مهار می‌شود این وقایع رپلاریزاسیون را تحت تأثیر قرار داده و سبب افزایش تحریک‌پذیری نورون‌ها می‌شود. اثر اصلی این ترکیبات تحریک سیستم عصبی مرکزی است. در تماس با DDT، لرزش (ترمور) می‌تواند نخستین تظاهر باشد که احتمال دارد با ادامه یافتن به تشنج تبدیل شود، در حالی که با بقیه ترکیبات، تشنج نخستین نشانهٔ مسمومیت است. درمان اختصاصی برای وضعیت‌های مسمومیت حاد وجود دارد و مدیریت این مسمومیت‌ها به علائم بروز یافته، بستگی دارد.

خواص بالقوه سرطانزای حشره‌کش‌های ارگانوکلرین به طور وسیع مورد تحقیق قرار گرفته است و نتایج حاکی از آن است که مصرف مزمن این مواد در حیوانات آزمایشگاهی در دوره‌های طولانی موجب افزایش تومورزایی می‌گردد. اختلال مسیر اندوکرین، مکانیسم پذیرفته شده در این مورد است. تعمیم این نتایج به انسان‌ها نیز مورد بحث است. شواهدی از سرطانزایی در انسان‌ها به اثبات نرسیده است. در یک مطالعه اپیدمیولوژیک

جدول ۲-۵۶ حشره‌کش‌های ارگانوکلره (آلی‌کلردار)

طبقه شیمیایی	ترکیبات	میزان عوارض[1]	ADI[2]
DDT و آنالوگ‌های آن	دی‌کلرو دی‌فنیل تری‌کلرواتان (DDT)	۴	۰/۰۰۵
	متوکسی‌کلر	۳	۰/۱
	تتراکلرودی‌فنیل اتان (TDE)	۳	—
هگزاکلریدهای بنزن	هگزاکلرید بنزن (BHC، هگزاکلروسیکلوهگزان)	۴	۰/۰۰۸
	لیندان	۴	۰/۰۰۸
سیکلودی ان‌ها	آلدرین	۵	۰/۰۰۰۱
	کلردان	۴	۰/۰۰۰۵
	دی‌الدرین	۵	۰/۰۰۰۱
	هپتاکلر	۴	۰/۰۰۰۱
توکسافن‌ها[1]	توکسافن (کمفکلر)	۴	—

۱. میزان عارضه (Toxicity rating): دوزاژ کشندهٔ خوراکی احتمالی در انسان برای کلاس ۳= ۵۰۰۰mg/kg–۵۰۰، کلاس ۴= ۵۰۰mg/kg–۵۰، و کلاس ۵= ۵۰mg/kg–۵ [Gosselinetal 1984)

۲. ADI= دریافت روزانه قابل قبول (mg/kg/d)

بزرگ، هیچ ارتباطی بین خطر سرطان پستان و سطوح سرمی DDE (متابولیت اصلی DDT) مشاهده نشده است. به طور مشابه نتایج یک مطالعه مورد ـ شاهدی که به بررسی ارتباط بین سطوح DDT و DDE موجود در بافت چربی پستان و خطر سرطان پستان پرداخته است، هیچ ارتباط مثبتی را به اثبات نرساند. برعکس، تحقیق اخیر از ارتباط بین در معرض DDT بودن پیش از بلوغ و سرطان مغز حمایت می‌کند. همچنین، مطالعات اخیر همچنین پیشنهاد می‌کنند که خطر بروز سرطان بیضه و لنفوم غیرهوچکین در افراد با سطح بالای ارگانوکلره‌ها افزایش می‌یابد. مطالعه اخیر بیانگر بروز کریپتورکیدیسم و هیپوسپادیا. در نوزادان تازه متولد شده که مادرانشان با متابولیت‌های کلردان بودن است. این بقای نیز به سرطان بیضه مرتبط است.

۲. سم‌شناسی محیطی ـــ حشره‌کش‌های ارگانوکلره، مواد شیمیایی پایداری هستند. تخریب آنها در مقایسه با سایر حشره‌کش‌ها، آهسته است و تجمع زیستی آنها به‌ویژه در اکوسیستم‌های آبی به خوبی به اثبات رسیده است. میزان تحرک آن در خاک به ترکیب خاک بستگی دارد. وجود مواد آلی سبب افزایش جذب این مواد شیمیایی در ذرات خاک می‌شود، در حالی که جذب سطحی خاک‌های شنی ناچیز است. این مواد به محض جذب نمی‌توانند به راحتی جدا شوند. این ترکیبات ناهنجاری‌های قابل ملاحظه‌ای در تعادل اندوکرین در حیوانات حساس و گونه‌های پرندگان، علاوه بر اثر جانبی‌شان در انسان‌ها، ایجاد کرده و مصرف آنها در بسیاری مناطق به درستی ممنوع شده است. از سال ۱۹۶۰ هنگامی که راشل کارسون در حال مطالعه بوده و نتایج آن بصورت کتاب چاپ شد. بهار خاموش (silent spring) مورد توجه قرار گرفت. حشره‌کش‌های ارگانوکلره به عنوان یک عامل سمی برای محیط و عالم سمی بدخیم مورد توجه قرار گرفت. مصرف آن براساس قوانین بسیاری از کشورها ممنوع است.

حشره کش‌های ارگانوفسفره (آلی فسفردار)

این عوامل که نام برخی از آنها در جدول ۳-۵۶ ذکر شده، برای غلبه بر طیف وسیعی از آفات کاربرد دارند. این حشره‌کش‌ها با تماس مستقیم روی حشرات یا **به صورت سیستمیک (روی گل گیاه)** پاشیده می‌شوند. در حالت دوم این ماده به قسمت‌های داخلی گیاه منتقل می‌شود و به این ترتیب بر روی حشره‌ای که از گیاه تغذیه می‌کند، اثر خود را اعمال می‌کند. انواع مختلفی درحال حاضر مصرف می‌شوند که توسط تکنیک اسپری با دست یا تراکتور پخش می‌شوند. اینها به‌طور طبیعی اغلب توسط باد منتقل می‌شوند. این عوامل بر پایه ترکیباتی همچون سومان، سارین و تابون هستند که برای مصرف به عنوان گازهای جنگی

1- Toxaphene

جدول ۳-۵۶ حشره‌کش‌های ارگانوفسفره

ترکیب	میزان عوارض[1]	ADI[2]
آزینفوس متیل	۵	۰/۰۰۵
کلرفن‌وین‌فوس	—	۰/۰۰۲
دیازینون	۴	۰/۰۰۲
دی‌کلروس	—	۰/۰۰۴
دی‌متوآت	۴	۰/۰۱
فنیتروتیون	—	۰/۰۰۵
مالاتیون	۴	۰/۰۲
پاراتیون	۶	۰/۰۰۵
پاراتیون ـ متیل	۵	۰/۰۲
تری‌کلروفون	۴	۰/۰۱

۱. میزان سمیت: دوزاژ کشنده خوراکی احتمالی برای انسان در کلاس ۴: ۵۰۰-۵۰ mg/kg، در کلاس ۵ = ۵۰-۵ mg/kg و در کلاس ۶= ۵mg/kg≥ (Gosselinetal 1984)

۲. ADI: acceptable daily intakg (mg/kg/d)

ساخته شده بودند. برخی از ترکیبات ارگانوفسفره کمتر سمی، در پزشکی و دامپزشکی، به عنوان ضد انگل‌های موضعی یا سیستمیک کاربرد دارند (فصول ۷ و ۵۳ را ببینید). این ترکیبات از راه پوست و نیز از مسیرهای گوارشی و تنفسی جذب می‌شوند. ترانسفورماسیون (تغییر شکل) زیستی این ترکیبات به‌ویژه در مقایسه با حشره‌کش‌های هیدروکربنی کلردار سریع است. حدود تماس استنشاقی شغلی پیشنهاد شده (که در حال حاضر نیز پذیرفته شده است) برای ۳۰ آفت‌کش ارگانوفسفره توسط استورم و همکارانش جمع‌آوری شده است (مراجع را ببینید).

۱. سم‌شناسی انسانی ــ مهم‌ترین اثر این عوامل روی انسان‌ها همانند حشرات، مهار استیل کولین استراز از راه فسفریلاسیون جایگاه استری این آنزیم است. نشانه‌ها و علائم مسمومیت حاد با این ترکیبات به علت مهار این آنزیم‌ها و تجمع استیل کولین اتفاق می‌افتد. برخی از این عوامل همچنین دارای اثرات مستقیم کولینرژیک هستند. علاوه بر این پیش‌درمانی با فیزوستیگمین و سایر ترکیبات کوتاه‌اثر ممکن است حفاظتی علیه این حشره‌کش یا سایر آنالوگ‌های این گاز ایجاد کنند. این اثرات و درمان‌های مرتبط در فصول ۷ و ۸ این کتاب بررسی شده‌اند. تغییر در عملکرد عصبی ـ شناختی مغز و همین طور میزان علائم روانی به مدت‌های مختلف به تماس با این حشره‌کش‌ها بستگی دارد. به‌علاوه کاربردهایی در مورد ارتباط فعالیت پایین آریل استراز با طیفی از علائم عصبی در بازماندگان جنگ خلیج فارس پیشنهاد شده است.

علاوه بر ـ و مستقل از ـ مهار استیل‌کولین استراز، برخی از این عوامل توانایی فسفریله‌کردن آنزیم‌هایی دیگری در داخل بافت عصبی را دارند که به اصطلاح **استراز هدف نوروپاتی**[1] (TNE)نیز نامیده می‌شوند. این موضوع منجر به دمیلیناسیون پیشرونده طویل‌ترین عصب‌ها می‌گردد. این ضایعه، به همراه فلج و دژنراسیون آکسونی گاهی به نام پلی‌نوروپاتی تأخیری القاء شده با ارگانوفسفر استر (OPIDP) نامیده می‌شود. نوروپاتی مرکزی و اتونوم تأخیری ممکن است در برخی بیماران مسموم رخ دهد. طیور به‌طور ویژه به این اثرات حساسند و بنابراین موجودات بسیار مفیدی برای مطالعه پاتوژنز این ضایعات و شناسایی مشتقات ارگانوفسفرهٔ بالقوه سمی هستند. هیچ گونه درمان اختصاصی برای سمیت با TNE وجود ندارد.

در انسان‌ها مسمومیت عصبی با **تری‌اورتوکرزیل فسفات**[2] **(TOCP)**، ترکیب غیر حشره‌کشی ارگانوفسفره، مشاهده شده است. به‌نظر می‌رسد با حشره‌کش‌های دی‌کلروس، تری‌کلرفن، لپتوفوس، متامیدوفوس، میتافوکس و تری‌کلرونات و ... نیز ایجاد شوند. پلی‌نوروپاتی بیشتر با احساس سوزش و خارش به ویژه در پاها شروع می‌شود و سپس ضعف حرکتی، طی چند روز بعد ایجاد می‌شود. مشکلات حسی و حرکتی ممکن است به دست‌ها و پاها گسترش پیدا کنند. راه‌رفتن تحت تأثیر قرار می‌گیرد و ممکن است آتاکسی هم دیده شود. تغییرات دستگاه عصبی مرکزی و اتونوم حتی ممکن است بعداً اتفاق بیفتند. هیچ درمان ویژه‌ای برای این شکل از عوارض عصبی تأخیری وجود ندارد. پیش‌آگهی مهار NTE بسیار متغیر است. گزارشات این نوع نوروپاتی (و سایر سمیت) در کارگران کارخانه‌های تولیدکننده حشره‌کش‌های کشاورزی صورت پذیرفته است (منابع را ببینید).

بررسی‌های بالینی اخیر نیز به عنوان یک سندرم آنی مسمومیت با ارگانونقره‌ها نشان داده شده است. این سندرم با فارسی در انتقال نروترانه نتیر و نارسایی قلبی که به صورت سمیت نیکوتینیک و موسکادینی است شناخته می‌شود. پیشرفت نارسایی در اتصال عصب و عضله منجر به ضعف عضلات تنفسی و مرگ ناگهانی خواهد شد. ناهنجاری‌های فیزیولوژیک بسیار پیچیده است اما شامل کاهش در کارآیی انتقال پیام عصبی در سیناپس‌های محل اتصال عصب، عضله می‌شود. بیمارانی که این نوع سندرم را نشان می‌دهند در معرض خطر فلجی قلبی و

1- Neuropathy target esterase
2- Triorthocresyl phosphate

تنفسی بود و لذا نیازمند تهویه مکانیکی می‌باشند. با توجه به اینکه سمیت با ارگانوفسفره‌ها در اغلب نقاط دنیا رخ می‌دهد و نظر به اینکه منابع پزشکی برای مدیریت آن بسیار محدود است. پیشرفت سندرم آنی مذکور اغلب کشنده می‌باشد. معمولاً با پروتوکل‌های رایج مورد استفاده برای سمیت حشره‌کش‌های ارگانوفسفات مدیریت نمی‌شود.

۲. سم‌شناسی محیطی ــ حشره‌کش‌های ارگانوفسفره، به عنوان آفت‌کش‌های پایدار تلقی نمی‌شوند. زیرا به طور نسبی ناپایدارند و در محیط زیست هیدرولیز و فنولیز می‌شوند. به عنوان یک گروه، حشره‌کش‌ها به‌رغم اثرات حاد خود بر روی ارگانیسم اثرات کوچکی روی محیط برجای می‌گذارند.

حشره‌کش‌های کارباماتی

این ترکیبات (جدول ۴-۵۶) با کاربامویلاسیون جایگاه استری استیل کولین استراز آن را مهار می‌کنند. بنابراین اثرات سمی آنها ناشی از مهار آنزیم و همانند موارد گفته شده برای حشره‌کش‌های ارگانوفسفره است. عوارض و درمان این گروه در فصل ۷ و ۸ بررسی شدند. اثرات بالینی مشاهده شده با ترکیبات کارباماتی کوتاه‌تر از انواع ارگانوفسفره بوده و نیز محدوده دوزهای ایجادکنندهٔ عوارض خفیف و کشنده نیز در مقایسه با ارگانوفسفره‌ها وسیع‌تر است. فعال‌شدن خود به خودی کولین استراز بعد از مهارشدن کاربامات‌ها نیز سریع‌تر اتفاق می‌افتد. رویکرد درمانی در مسمومیت با کاربامات مشابه ارگانوفسفره است با این تفاوت که استفاده از پرالیدوکسیم در این موارد توصیه داشته باشند.

حشره‌کش‌های کارباماتی پایدار نیستند و به نظر می‌رسد که تنها اثرات بسیار اندکی روی محیط زیست دارند.

حشره‌کش‌های گیاهی

این حشره‌کش‌ها از منابع طبیعی مشتق شده‌اند و شامل **نیکوتین، روتنون**[1] و **پیراترام**[2] هستند. نیکوتین از برگ‌های خشک گیاه *Nicotina tabacum* و *N rustica* تهیه می‌شود. این ماده به سرعت توسط سطوح مخاطی جذب می‌شود، آلکالوئید آزاد اما به فرم نمکی فوری از پوست جذب می‌شود. نیکوتین با غشاهای بین سیناپسی (گانگلیوم‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک، محل اتصال عصب به عضله) واکنش و سبب دپلاریزاسیون غشا می‌شود. دوزهای سمی آن می‌تواند سبب تحریک سریع و سپس مهار انتقال شود. این اثرات در فصل ۷ بررسی شده‌اند. درمان به

جدول ۴-۵۶ حشره‌کش‌های کارباماتی

ترکیب	میزان عوارض[1]	ADI[2]
آلدیکارب	۶	۰/۰۰۵
آمینوکارب	۵	–
کارباریل	۴	۰/۰۱
کاربوفوران	۵	۰/۰۱
دی‌متان	۴	–
دی‌متیلان	۴	–
ایزولان	۵	–
متومیل	۵	–
پروپوکسار	۴	۰/۰۲
پیرامات	۴	–
پیرولان	۵	–
زکتران	۵	–

۱. میزان سمیت: دوزاژ کشنده خوراکی احتمالی برای انسان که برای کلاس ۴: ۵۰۰-۵۰ mg/kg، برای کلاس ۵ = ۵۰-۵ mg/kg و کلاس ۶ = ≤۵mg/kg است

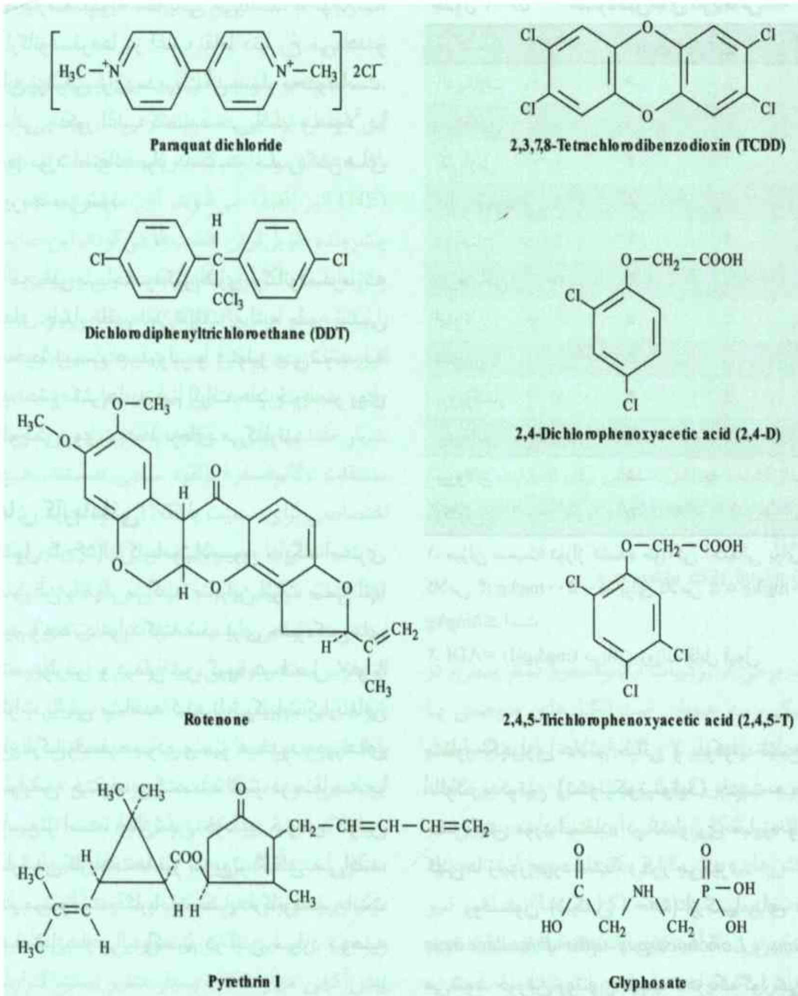
۲. ADI= (mg/kg/d) دریافت روزانه قابل قبول

منظور نگهداری علائم حیاتی و سرکوب تشنج انجام می‌شود. آنالوگ نیکوتین **(تئونیکوتینوئید)** جهت مصرف به عنوان حشره‌کش مورد استفاده در کشاورزی مبارزه و بیماری کلاپس کلنی‌ها زنبور مورد استفاده قرار می‌گیرد.

روتنون (شکل ۱-۵۶) از گیاه‌های *Derris elliptica*، *Dmallaccensis*، *Lonchocarpus utilis* و *L urucu* گرفته می‌شود. خوردن روتنون، سبب تحریک گوارشی می‌شود. التهاب ملتحمه، درماتیت، فارنژیت و رینیت هم ممکن است، بروز نماید. درمان با توجه به علائم انجام می‌شود (علامتی است).

پیراترام، متشکل از شش استر حشره‌کش است: پیرترین[3] I (شکل ۱-۵۶) پیرترین II، سینرین[4] I، سینرین II، ژاسمولین[5] I و ژاسمولین II. ترکیبات پیرتروئیدی سنتتیک درصد فزاینده‌ای از حشره‌کش‌های مورد استفاده در جهان را به خود اختصاص داده‌اند. پیراترام پس از استنشاق یا بلع جذب می‌شود، جذب پوستی آن مشخص نیست. هنگام جذب در میزان کافی علائمی به صورت سمیت CNS بروز می‌کند. این استرها دچار ترانسفورماسیون‌ها (تغییر شکل‌های) زیستی گسترده‌ای می‌شوند این حشره‌کش‌ها برای پستانداران چندان سمی نیستند. اما در

1- Rotenone
2- Pyrethrum
3- Pyrethrin
4- Cinerin
5- Jasmolin



شکل ۱-۵۶. ساختارهای شیمیایی تعدادی از علف‌کش‌ها و آفت‌کش‌ها.

صورت جذب به مقادیر کافی اصلی‌ترین محل اعمال اثرات سمی آنها سیستم عصبی مرکزی خواهد بود. هیجان‌زدگی، تحریک، تشنج و فلج تتانیک با آن ممکن است. کانال‌های دریچه ولتاژی سدیم یا کلسیم و کلر و همین‌طور گیرنده‌های بنزودیازپین اعصاب محیطی اهداف اصلی این حشره‌کش هستند. روش‌های درمان تماس معمولاً درمان علامتی هستند. داروهای ضدتشنج همیشه مؤثر نیستند. آگونیست کانال کلر به نام ایورمکتین و همین‌طور پنتوباربیتال و مفنسین برای درمان استفاده می‌شوند. پایرتروئیدها برای چشم، پوست و درخت تنفسی بسیار تحریک‌کننده هستند. آنها ممکن است موجب آسم تحریکی شده و بالقوه، سندرم اختلال عملکرد واکنشی راه‌های هوایی (RADS) و حتی آنافیلاکسی ایجاد کنند. شایع‌ترین ضایعه گزارش شده در انسان‌ها، اثر آلرژی‌زایی و تحریک‌کنندگی پوست و مجاری هوایی است. پاراستزی جلدی در کارگران سمپاش در اثر تماس با پیرتروئیدها مشاهده شده است. استفاده از پایرتروئیدهای صناعی پایدار برای ضد عفونی هواپیما برای اجابت قوانین بین‌المللی مربوط به پیشگیری از انتقال بیماریزاهای حشرات، منجر به مشکلات تنفسی و پوستی و هم شکایات

عصبی در خدمهٔ پرواز و دیگر کارگران هواپیما شده است. تماس‌های شغلی شدید با پیرتروئیدهای سنتتیک در چین سبب بروز اثرات مشخصی روی سیستم عصبی مرکزی از جمله تشنج شده است. سایر تظاهرات گزارش نشده سمی در افراد مواجهه شده با پیرترین گزارش شده است.

علف‌کش‌ها

علف‌کش‌های کلروفنوکسی[1]

۲و۴- دی‌کلروفنوکسی استیک اسید (2,4-D)، ۲و۴و۵- تری‌کلروفنوکسی استیک اسید (2,4,5-T) و نیز نمک‌ها و استرهای آنها، ترکیبات مورد توجه به عنوان علف‌کش در نابودی علف‌های هرز هستند (شکل ۱-۵۶). این ترکیبات سمیت حاد کمی در انسان دارند. به هر حال علیرغم سمیت و خطر کم آنها، تا حدودی سبب بروز سمیت مزمن در انسان و محیط می‌شوند. 2,4-D در اغلب کاربردهای تجاری و خانگی جهت نابودی علف‌های هرز کاربرد دارد. 2,4,5,F کاربردهای مشابهی دارد که به عنوان عامل نارنجی مورد کاربرد در جنگ ویتنام استفاده می‌شود. عامل نارنجی که ترکیب حاوی ۸و۷و۳و۲- تتراکلرودی‌بنزو -*p*- دیوکسین (یک کارسینوژن قدرتمند در حیوانان و احتمالاً انسان می‌باشد) و سایر سموم پایدار و ترکیبات پلی‌کلرینه غیر مطلوب می‌باشد. در هنگام بروز این نوع سمیت بخش کشاورزی ایالات متحده آمریکا ثبت حشره‌کش‌های مورد مصرف خانگی را در علف‌کش‌های تری‌کلروفنواکسی ممنوع نموده و این ترکیبات بیشتر استفاده می‌شوند. به هر حال ترکیبات کمتر مطالعه شده به عنوان مثال کلرینه در علف‌کش‌های دی‌کلروفنوکسی و تری‌کلروفنوکسی وجود دارد.

۲و۴-D دوزهای بالای در انسان‌ها ممکن است موجب کما و هیپوتونی عمومی عضلات شود. به ندرت ضعف عضلات و هیپوتونی بارز تا چند هفته ممکن است طول بکشند. در حیوانات آزمایشگاهی علائمی از اختلال عملکرد کبد و کلیه تحت تأثیر علف‌کش‌های کلرفنوکسی نیز گزارش شده‌اند. تعدادی مطالعات اپیدمیولوژیک که از سوی انستیتو سرطان ملی ایالات متحده ترتیب داده شده بود، تأیید کردند که ارتباطی سببی بین ۲،۴-D و لنفوم غیرهوچکین وجود دارد. گرچه، مدارک برای ارتباط سببی آن با سارکوم بافت نرم، دو پهلو به نظر می‌رسند.

دی‌کلروفنوکسی و علف‌کش‌های مرتبط در تولید و ساختار دی متیل نیتروزآمین (N- نیتروزدی‌اتیل‌آمین، NMDA)، یک کارسینوژن قدرتمند، و در طول ترانسفورماسیون محیطی و ضدعفونی آبی غیرکلریدی تولید می‌شود. مطالعات بررسی محیطی کانادا و سایرین به علت تولید آلودگی آبی مصرف این ترکیبات زیر سؤال برده است. مطالعات موردنظر در ترکیبات علف کش تشکیل‌دهنده نیتروز آمینی سوالات زیادی در مورد مناسب بودن آن‌ها برای مصرف در کشاورزی ایجاد نموده است. به علت قیمت اقتصادی بالای علف‌کش‌ها در کشاورزی به هر حال مصرف دراز مدت آن‌ها به تأخیر افتاده است.

گلیفوسات

گلیفوسات (N-J فسفومتیل) گلیسین، شکل ۱-۵۶) ترکیب اصلی تشکیل دهنده راند آپ (Roundup) که اصلی‌ترین علف‌کش موجود در دنیا است، می‌باشد. عملکرد آن به عنوان علف‌کش تمامی از طریق برگ‌ها و ریشه‌های گیاهان است. به طور کلی این ماده با سورفاکتانت و به منظور اثرات بیشتر بر سمیت گیاهان فرموله می‌شود. با توجه اینکه این ماده غیرانتخابی عمل می‌کند ممکن است. محصولات مهم کشاورزی، غلات، را آسیب زند. بنابراین سویه‌های مقاوم نظیر سویا، گندم و پنبه‌های مقاوم به گلیفوسات ساخته و طراحی شده است. این محصولات به گستردگی در تمام دنیا و کشت می‌شوند. اگرچه که اغلب سویه‌های دانه‌های سویا و گندم که در سراسر دنیا ساخته می‌شوند نسبت به این ماده مقاوم هستند. این غلات دستکاری شده ژنتیکی (GMO) از دانه‌های والد خود رشد نموده و صرفه اقتصادی بیشتری دارند. اما به هر حال در برخی موارد مصرف آن‌ها دچار تضادهایی شده است. در حالی که هنوز شواهدی از سمیت دانه‌های گیاهی تغییر ژنتیکی یافته بر انسان یا خطر آن در انسان و حیوان مشخص شده است. اما مصرف مزمن اثرات کشاورزی مصرف علف کش گلیفوسات بر سویه‌های گندم مقاوم در حال بررسی است. علاوه بر این اثرات آن در حذف علف هرز و مصرف آن در زنبورداری‌های و برخی از پرندگان مهاجر هنوز جای نگرانی است.

به دلیل فراهمی زیستی بسیار گسترده و مصرف این علف کش، مصرف گلیفوسات - سورفاکتانت بسیار رایج ست. بسیاری از گزارشات مربوط به مسمومیت با این ماده در کشورهای توسعه یافته است در حالیکه گزارشاتی از خودکشی با آن وجود دارد. بسیاری از آسیب‌ها جزئی است آما گزارشاتی از مرگ نیز وجود دارد. گلیفوسات یک محرک پوستی و چشم است. در هنگام بلغ می‌تواند سبب تخریش متوسط تا کم مری می‌شود و همچنین سبب پنومونی و نارسایی کلیوی می‌شود. شواهدی از تراتوژنیک

1- Chlorophenoxy Hebricides

بودن آن وجود دارد اما مدارک اپیدمیولوژیک کافی وجود ندارد. مقالات زیادی در مورد مدیریت سمیت حاد با گلیفوسات در حال بررسی و نگارش است. درمان‌ها معمولاً علامتی بوده و پروتکل اختصاص خاصی وجود ندارد. در موارد بروز سمیت کلیوی همودیالیز موفقیت‌آمیز بوده است.

اگرچه که به نظر می‌رسد که گلیفوسات سمیت کمتری نسبت به سایر علف کش‌ها دارد. ترکیبات توصیه شده اغلب حاوی سورفاکتانت و سایر ترکیبات فعال بوده که سمیت این ترکیبات را پیچیده‌تر می‌کنند. برخی از اثرات سمی آن‌ها وابسته به وجود ماده سورفاکتانت در آن‌ها می‌باشد.

علف‌کش‌های بی‌پیریدیل

پاراکوات[1] مهم‌ترین علف‌کش این گروه است (شکل ۱-۵۶). مکانیسم عمل آن در حیوانات و گیاهان مشابه و شامل احیاء تک الکترون علف‌کش و ایجاد رادیکال‌های آزاد است. عارضه‌های کشنده‌ای (تصادفی یا در اثر خودکشی) با این ماده گزارش شده است. بلعیدن (چه به صورت تصادفی و چه به صورت خودکشی) اصلی‌ترین، جدی‌ترین و کشنده‌ترین نوع مسمومیت است. بسیاری از مواجهه‌های جدی در کشورهای درحال توسعه درمان را با محدودیت‌هایی مواجهه نموده است. پاراکوات با فرآیندی فعال به آهستگی در ریه انباشته و سبب ادم ریوی، آلوئولیت و فیبروز پیشرونده می‌شود. احتمالاً باعث مهار سوپراکسید دسموتاز شده، منجر به سمیت رادیکال اکسیژن آزاد داخل سلولی می‌گردد.

در انسان اولین علائم و نشانه‌های ناشی از مصرف خوراکی این ماده هماتمز و مدفوع خونی است. در طی چندین روز به هر حال ممکن است سمیت تأخیری رخ می‌دهد که با زجرتنفسی و تشدید ادم ریوی هموراژیک احتقانی و تشدید پرولیفراسیون سلولی گسترده همراه خواهد بود در طول دوره حاد، بایستی مصرف اکسیژن را به منظور مبارزه با سیانوز و دیس‌پنه با احتیاط انجام داد. زیرا ممکن است عارضه تنفسی را تشدید کند. اختلالات میوکاردی، کلیوی و کبدی نیز ممکن است رخ دهد. مدت زمان بین بلع این ماده و مرگ ممکن است چندین هفته طول بکشد.

به دلیل سمیت تأخیری تنفسی ایموبیلیزاسیون سریع با پاراکوآت و به منظور پیشگیری از جذب بسیار با اهمیت است جاذب‌ها (برای مثال زغال فعال، نوعی خاک رس) معمولاً به منظور اتصال به پاراکوآت و کم کردن جذب آن استفاده می‌شود. لاواژ معده شستشوی معده) توصیه نمی‌شود زیرا خطر بروز آسپیراسیون ریوی را کاهش می‌دهد. به محض بلع پاراکوآت درمان می‌توان در دقایق اول در کمتر از ۵۰٪ موفق خواهد بود. مانیتور کردن پاراکوآت پلاسما و ادرار در ارزیابی‌های پیش آگهی دهنده بسیار با اهمیت است. اسکن CT نیز جهت پیگیری آسیب‌های ریوی نیز کمک کننده خواهند بود. فاز پرولیفرایتو ریوی ۱ تا ۲ هفته بعد از بلع پاراکوآت رخ می‌دهد. اگرچه گزارشات کمی موفقیت دیالیز، همودیالیز و همو‌پرفیوژن را نشان می‌دهد. رویکردهای بسیاری به منظور کند کردن یا متوقف کردن فیبروز ریوی وجود دارد. سرکوب سیستم ایمنی با کورتیکوستروئیدها و سکیلوفسفامید بسیار مورد بررسی واقع شده است. اما کارآیی ضعیف یا اندک بوده است. آنتی‌اکسیدن هایی نظیر استیل سیستین و سالیسیلات‌ها می‌توانند از طریق جاروب رادیکال‌های آزاد، اثرات ضد التهابی و عملکرد مهاری بر فاکتور هسته کاپا (NF-KB)B مؤثر باشند. اما به هر حال مدرک تأئید شده و چاپ شده‌ای در این زمینه وجود ندارد. موارد مرگ و میر از این مسمومیت بسیار زیاد است به جز مواردی که درمان صورت پذیرفته است بیماران نیازمند پایش طولانی مدت و درمان نارسایی کلیوی و تنفسی هستند. البته در صورتیکه از فاز حاد مسمومیت زنده بمانند.

آلاینده‌های محیطی

بی‌فنل‌های پلی‌کلرینه و پلی‌برمینه[2]

ترکیبات بیپریریل بسیار هالوژنه که ترکیبات مطلوبی برای ضد عفونی کردن آتشفشانی و سایر کاربردها هستند در مقادیر زیاد و در طول اواسط قرن بیستم ساخته شده‌اند. تولید انبوه این مواد و مصرف وسیع آن‌ها مشکلات محیطی فراوانی را ایجاد نموده است. هر دو بی‌فنیل‌های کلرینه و برمینه از لحاظ محیطی خطرناک بوده و به شدت سمی بوده و مصرف آن‌ها در حال حاضر ممنوع است.

بی‌فنیل‌های پلی کلردارشده (Coplanar biphenyls، PCBها) کاربردهای بسیار متنوعی دارند از جمله به عنوان مایعات انتقال‌دهندهٔ دی‌الکتریک و حرارت، روغن‌های روانکاری، پلاستیزرها، قوام‌دهنده‌های مومی و مواد ضد شعله استفاده می‌شوند.

کاربرد صنعتی و تولید آن در ایالات متحده در سال ۱۹۷۷ به پایان رسید. محصولاتی که به صورت تجاری استفاده می‌شوند، در اصل ترکیبی از ایزومرهای PCB و هومولوگ‌های محتوی

1- Paraquat
2- Polychlorinated biphenyls

۶۸-۱۲٪ کلر هستند. این مواد شیمیایی بسیار پایدار و لیپوفیل هستند و به میزان ناچیزی متابولیزه می‌شوند و نسبت به تخریب محیطی بسیار مقاومند. اینها در زنجیرهٔ غذایی تجمع می‌یابند.

غذا منبع اصلی مطالعات بقایای PCB در انسان است تجمع PCB در گونه‌های ماهی باعث شده تا کانادا و آمریکا ماهیگیری تجاری را محدود نموده و مصرف ماهی را از دریاچه‌های بزرگ آمریکای شمالی محدود نمایند (کادر تجمع زیستی و تکثیر زیستی را ببینید). به علاوه آلودگی مراکز صنعتی، دامپینگ غیرقانونی، مهاجرت از مراکز آلوده پرخطر و سایر منابع که آلایندگی زیادی دارند و مصرف گسترده PCB_s در ترانسفورمرهای الکتریکی منجر به آلودگی مقطعی و مواجهه انسانی می‌شود. نشت ترانسفورمرهای دی الکتریک در محیط سبب بروز آلودگی محیط با PCBها می‌شود.

گزارشات فراوانی از مواجهه جمعیت‌های زیاد با PCB_s که چندین ماه طول می‌کشد، در ژاپن در سال ۱۹۶۸ و به واسطه آلودگی با روغن‌های مورد استفاده در آشپزخانه که حاوی PCB بودند (بیماری یوشو) گزارش شده است. یک شیوع مشابه به نام یاچنگ همزمان با این بیماری منتهی تایوان رخ داده است. گزارشاتی از سمیت آن در جنین و نوزادان در مادرانی که مسموم شده بودند مشاهده شده است. امروزه مشخص شده است که روغن‌های مذکور نه تنها حاوی PCB_s بوده بلکه حاوی دی بنزوفلوران پلی‌کلرینه ($PCDF_s$) و کواترفنیل‌های پلی کلرینه (PCQ_s) هستند. علائم اولیه که پس از مواجه به PCB_s در محیط‌های شغلی رخ می‌دهد شامل مشکلات پوستی، شامل کلرانس، فولیکولیت، اریتم خشکی، راش، هایپرکراتوز و هایپرپیگمنتاسیون است. برخی از ناهنجاری‌های کبدی در مسمومیت با PCB مشاهده شده است و تری گلیسیرید پلاسما افزایش یافته است.

اطلاعات در مورد اثرات PCBs بر تولیدمثل و رشد در حال کامل شده است. جونده‌کش‌های هالوژنه از مختل‌کننده‌های آندوکرینی قدرتمند بوده و نگرانی‌های گسترده‌ای در مورد اثرات استروژنیک این ترکیبات وجود دارد. اثرات تولیدمثلی جانبی PCBs در بسیاری از مطالعات بالینی گزارش شده است. اثرات تراتوژنیک مستقیم آن در انسان ثابت شده است. مطالعات انجام شده در کارگران و در جمعیت‌هایی که با مقادیر بسیار کم تا زیاد PCBs مواجهه شده‌اند هنوز به نتیجه دقیقی نرسیده است. برخی از اثرات رفتاری در نوزادان گزارش شده است. یک گزارشی از ارتباط بین مواجهه با PCBs در دوران حاملگی و نقص در عملکرد شناختی و هوش نوزادان در کودکانی که مادران آنها از ماهی آلوده استفاده می‌کردند گزارش شده است. مطالعات اپیدمیولوژیک بروز اختلالاتی نظیر سرطان ملانوما، پستان، پانکراس و تیروئید را نشان می‌دهد. این یافته‌ها و مطالعات حیوانی مبنای کافی بر IARC به‌منظور طبقه‌بندی برخی از PCBs را به‌عنوان کلاس ۱ سرطان زا برای انسان، در جلد ۱۰۰ مونوگراف IARC فراهم می‌کند. یک EPA جامع در مورد PCBs را می‌توان در http://www.epa.gov/epawaste/hazard/tsd/pcbs/index.htm مشاهده کرد.

پلی‌برمید و بی‌فنیل‌ها (PBBs) و استرهای آنان (PBDEs) در بسیاری از اثرات سمی و آسیب‌های محیطی را با PCBsها مشترک هستند. این ترکیبات به‌عنوان خاموش‌کننده‌های آتش در سال ۱۹۵۰ معرفی شود. و ابعاد زیادی از آن زمان مصرف شده‌اند بی‌فنیل‌ها بیشتر تولید شده و مصرف نمی‌شود. اما استرهای بی‌فنیل به‌عنوان خنثی‌کننده آتش کاربرد دارند. خنثی‌کننده‌های آتش PBB سبب آلودگی دریاچه‌های بزرگ، و لذا مواجهه جمعیت‌های زیادی با این ماده شده است. PBBs به عنوان IARC کلاس 2a کارینوژن احتمالی برای انسان در نظر گرفته می‌شود. PDBEs طبقه‌بندی نشده است. یک صفحه EPA در PBB و PBDE در http://www2.epu.gov/fedfac/technical/fact-sheet قرار داده شده است.

دی بنزو -p دیوکسین ـ پلی‌کلرینه (PCDDs) یا دیوکسین

یک گروهی از ترکیبات هالوژنه تتراکلرودی بنزو دیوکسین (TCSDD) هستند. که به دقت مورد مطالعه قرار گرفته است. ترکیبات مشابه دیوکسین بسیار زیادی نظیر دی بنزوفلوران پلی کلرینه (PCDFs) و بی فنیدیل‌ها کوپلانار وجود دارند در حالیکه PCBs از لحاظ تجاری مصرف می‌شود PCDDs و PDBEs ترکیبات و محصولات ناخواسته هستند که در محیط کارخانجات تولید می‌شوند و منبع آلودگی هستند. این ترکیبات همچنین زمانی تولید می‌شوند که گرمای غیر قابل انتقلار تا ۶۰۰ درجه سانتیگراد به دنبال تابش نور یا دمای الکتریکی در ترانسفورموهای حاوی PCBs رخ دهد. مشابه PCBs این ترکیبات بسیار پایدار بوده و به شدت چربی دوست هستند. این ترکیبات به کندی متابولیزه شده و به دگرداسیون محیطی مقاومند. چندین آلودگی محیطی شاخص نظیر دیوکسین‌ها و فوران‌ها از مراکز صنعتی رخ می‌دهد. گزارشات اخیر یک افزایش بروز بیماریهای مزمن دیابت، سندرم متابولیک و چاقی) در افراد مورد انتقلار گزارش می‌دهد. مطالعات آزمایشگاهی از غلظت خونی TCDD و متابولیت‌های آن به نظر می‌رسد که در بروز این سندرم‌ها دخالت دارند.

در حیوانات آزمایشگاهی TCDD اثرات متنوع سعی دارند. سندرم wastiny (از دست دادن وزنی که به علت کاهش حجم عضلات و بافت چربی) آتروتی تیموس، تغییرات اپیدرمال، سمیت کبری، اختلالات ایمنی، تأثیر بر تولیدمثل و رشد بروز می‌کند. اثراتی که در کارگران شاغل و کارخانه‌های حاوی 2,4,5-T (بنابراین با TCDD مواجهه هستند) هستند شامل درماتیت تماسی می‌باشد. در بیماران مسموم شده با TCDD کلرانس شدید ممکن است تنها علامت ممکن باشد.

حضور TCDD در 2,4,5-1 که به نام تجاری silvex شناخته می‌شود، به نظر می‌رسد که مسئول سایر سمیت‌های موجود در انسان ناشی از علف کش‌ها باشد. شواهد اپیدمیولوژیک ارتباط بین مواجهه شغلی به علف کش‌های فنوکسی و افزایش لنفوم غیرهوچکینی را نشان می‌شود. آلودگی با TCDD در این علف کش‌ها به نظر نقش مهمی در تعدادی از سرطان‌ها نظیر سارکومای بافت نرم، سرطان ریه، لنفوم هوچکین و سایر سرطان‌ها دارد. TCDD در IARC به عنوان کلاس I و کارینوژن برای انسان شناخته می‌شود. سایر ترکیبات هالوژنه هم اکنون طبقه بندی نمی‌شود اینها در IARC به عنوان کلاس III طبقه بندی می‌شود.

ترکیبات پرفلورینه (PFCs)

ترکیبات شیمیایی فلورینه از اواسط قرن ۲۰ میلادی در مصرف تجاری فراونی داشته است. مصرف آن شامل مواد مورد استفاده در سیستم‌های تهویه هوا، مواد حامل اکسیژن به صورت مصنوعی در کارآزمایی‌های بالینی و پایه و پوشش‌های مقاوم به حرارت وجود دارند. فلوروکربن‌ها در مقادیر بسیار زیادی تولید می‌شود. و مصرف زیادی در محیط دارند. هنگامی که این ترکیبات به مولکول‌های با وزن کم تبدیل می‌شوند به لایه اوزون مهاجرت می‌کنند اثرات مخربی بر آن دارند. مولکول‌های با وزن زیاد ترکیبات حاوی فلورینه زیاد امروزه به عنوان ترکیبات پرفلورینه (برای مثال تفلون) کاربرد زیادی دارند. مشابه ترکیبات کلرینه و برمینه، اثرات بی‌فایده تجاری آن‌ها با اثرات جانبی آن‌ها بر محیط و اثرات سمی بر انسان آمیخته شده و برخی از عوارض جانبی آنها مزید بر علت شده اثرات منفی آنها را نشان می‌دهد یک مرجع مهم برای آن مرکز کنترل بیماری‌ها (CIX) در PBCs است که در سایت /http://www.cdc.gov/biomonitoring pdf/PFCs-factsheet.pdf. می‌توان مشاهده نمود.

۱. سم‌شناسی انسانی ــ نگرانی‌ها در مورد توکسیوکولوژی PFCs به دلیل اثرات استروژنیک و تجمع و بقایای آن در انسان است مواجهه انسان با ترکیبات پرفلورو از طریق بلعیدن و استنشاق رخ می‌دهد اگرچه این ترکیبات وارد منابع آبی و زنجیره غذایی می‌شوند و مقاوم بوده و بلعیدن غذاهای آلوده و ترکیبات آبی اصلی‌ترین منبع تجمع این ماده در انسان است. نیمه عمر آن در انسان PFOA در حدود ۳ سال است. به علت پایداری و اثرات تخریبی بر آندوکرین به نظر می‌رسد عوارض بر تولید مثل، تکثیر سلولی و سایر مکانیسم‌های هوموستاتیک محیطی دارند. چندین PFC_s (غیر از ترکیبات پرفلورو که از PFOA مشتق می‌شوند) نشان داده شده که به عنوان تقویت‌کننده بروز سلول سرطانی پستانی هستند. به هر حال یک مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داده که یک ارتباط عمیق بین سطح سرمی PFOA در کارگران و بروز سرطان کلیه، سرطان پروستات، سرطان تخمدان و لنفومای غیرهوچکینی وجود دارد همچنین ممکن است ارتباط بسیار زیادی بین سطح کلسترول و ناهنجاری‌های ایداوریک ناشی از این ماده وجود دارد. نهایتاً یک اختلال ریوی حاد، تب فوم پلیمرا، توسط پیرولیز PFOA رخ می‌دهد. همچون تب فوم فلزی که در معدنچیان و به دنبال بخار کادمیوم رخ این نوع تب بصورت حاد، آنی و چندین ساعت پس از PFOA رخ داده و سبب بروز زجر تنفسی می‌شود. علائم بروز این نوع تب شامل ضعف، تب، لرز و زجر تنفسی می‌باشد. این نوع تب معمولاً ملایم و خود محدود شونده با ادم تنفسی غیر کاردیوژنیک همراه می‌باشد. هنگامی که PFOA به مقادیر پیش از ۴۰۰-۳۵۰ درجه حرارت ببینید فوم توکسیک که قابلیت تولید تب فوم پلی مری را دارد تولید می‌شود. سوزاندن و افزایش حرارت ابزار مورد استفاده در آشپزخانه در معرض خطر اشاره شده می‌باشند.

سایر اثرات آن در انسان به طور خاص تعریف نشده است. اگرچه مطالعات حیونی اثرات سمی آن بر ایمنی، کبد و عملکرد آندوکرینی و افزایش تومور و مرگ جنین را نشان می‌دهند. یک اطلاعات دقیق در انجمن سرطان آمریکا .http://www.concer.org/cancer/cancer/othercarcin/oge/at home/teflon-end-prefluorooctanoic-acid-pfou.

۲. سم‌شناسی محیطی ــ ترکیبات پرفلورو یک ترکیب شیمیایی پایدار است که اثرات محیطی فراوانی دارد PFOA و ترکیبات مرتبط امروزه در آب، خاک و بسیاری از گونه‌های پرندگان یافت می‌شود. ارگانیسم‌های آبی تجمع معنی دار از PDC_s را نشان می‌دهند. یک ارزیابی خطر گسترده از مواد شیمیایی پرفلورو در محیط در کانادا انجام شده و گایدلاین هایی

برای مدیریت PFOA و ترکیبات مرتبط نگارش شده است. این مدارک را می‌توان در http://www.ec.gc.ca/ese-ees/defaalt.asp?lauy=En&n=451c95ED1 مشاهده کرد.

تحریک‌کننده‌های اندوکرینی

اثرات زیانبار بالقوهٔ برخی مواد شیمیایی موجود در محیط زیست به علت داشتن خواص شبه استرونی یا ضد آندروژنی بسیار مورد توجه است. هم چنین ترکیبات مؤثر روی عملکرد غدهٔ تیروئید نیز دارای اهمیت هستند. از سال ۱۹۹۸، فرآیندهای غربالگری و آزمایش مواد شیمیایی برای سنجش چنین اثراتی در کل دنیا انجام می‌شود. این مواد شیمیایی با تقلید، افزایش یا کاهش اثرات هورمونی همراه هستند. این مواد شامل تعدادی از اجزای گیاهی (فیتواستروژن‌ها) و برخی استروژن‌های قارچی (میکواستروژن‌ها) و همین طور مواد شیمیایی صنعتی، به‌ویژه ارگانوکلره‌های پایدار از قبیل DDT و PCB است. برخی مواد ضد حریق حاوی عنصر برم نیز به عنوان مختل‌کننده‌های اندوکرینی در دست تحقیق هستند و افزایش آلودگی محیط با این مواد، تجمع آنها در محیط زیست و پتانسیل سمیت‌زایی آنها مسائلی نگران‌کننده به شمار می‌آیند. سنجش در محیط آزمایشگاه به تنهایی به منظور کشف این اثرات به تنهایی قابل اطمینان نیست، و مطالعات حیوانی نیز ضروری است. پاسخ‌های اندوکرینی تغییر یافته در برخی خزندگان و بی‌مهره‌های دریایی مشاهده شده است. با این حال در انسان‌ها هنوز رابطهٔ علت و معلولی بین تماس با یک عامل اختصاصی در محیط زیست و اثرات آن روی تغییر وضعیت اندوکرینی و سلامت انسان‌ها به اثبات نرسیده است. مطالعات اپیدمیولوژیک در مورد جمعیت در معرض غلظت‌های بالاتر مواد شیمیایی محیط زیست وقفه دهنده اندوکرین، در جریان هستند. مواردی وجود دارد که سرطان‌های پستان و دیگر سرطان‌های مربوط به تولیدمثل در این بیماران افزایش یافته‌اند. احتیاط ایجاب می‌کند که بودن در معرض مواد شیمیایی محیطی که موجب وقفه عملکرد اندوکرین می‌شوند باید کاهش یابد.

آزبست

آزبست در بسیاری از شکل‌هایش به صورتی گسترده برای بیش از ۱۰۰ سال در صنعت مورد استفاده می‌باشد. تمام اشکال آزبست که در صنعت مورد استفاده بوده‌اند، نشان داده شده که موجب بیماری ریوی پیشرونده می‌گردد که با فرآیندهای فیبروتیک مشخص می‌شود. سطوح بالاتر تماس باعث بیماری به نام آزبستوزیس می‌گردد. غلظت‌های کم فیبرهای کوتاهتر باعث تخریب ریه می‌گردد در حالی‌که برای تخریب ریه با فیبرهای بلندتر نیاز به غلظت‌های بیشتر است. هر شکل از آزبست، از جمله کریسوتیل آزبست، منجر به افزایش سرطان ریه می‌گردد. سرطان ریه در افرادی اتفاق می‌افتد که در معرض غلظت‌های فیبر کاملاً پایین‌تر از غلظتی که موجب آزبستوزیس می‌شود، باشند. تدخین سیگار و قرارگیری در معرض محصولات رادون، شیوع سرطان ریه ایجاد شده با آزبست را به صورتی تقویتی افزایش می‌دهد. ترکیب آزبست و سیگار بسیار خطرناک است.

تمام اشکال آزبست در دوز بسیار کم موجب مزوتلیوم پلور یا پریتوئن می‌گردند. دیگر سرطان‌ها مثل سرطان کولون، سرطان حنجره، سرطان معده و شاید حتی لنفوم در بیماران در معرض آزبست، افزایش می‌یابند. مکانیسم سرطان ایجاد شده با آزبست هنوز مشخص نشده است. این استدلال که کریسوتیل آزبست موجب مزوتلیوم نمی‌گردد با بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک در جمعیت کارگران در تناقض است. تشخیص اینکه تمام اشکال آزبست خطرناک و سرطانزا است منجر به این شده که در بسیاری کشورها همهٔ انواع مصارف آزبست ممنوع گردد. کشورهایی نظیر کانادا، زیمبابوه روسیه، برزیل و... اطلاعات موردنیاز در کشورهایی که آزبست را ممنوع اعلام نموده org/alpha-ban-list.php یافت شود و دیگران که هنوز آزبست تولید می‌کنند، این طور استدلال می‌کنند که آزبست می‌تواند با کنترل‌های دقیق محیط کار با ایمنی مورد استفاده قرار گیرد. گرچه، مطالعات کار صنعتی «استفاده ایمن» از آزبست را بسیار غیرمحتمل می‌داند. تلاش‌های اخیر جهت محدود نمودن تجارت آزبست در حال انجام است. اطلاعات در مورد کشورهایی که آزبست ممنوع است و ممنوعیت مصرف آزبست ممکن است http://basecretariar.

فلزات

مسمومیت شغلی و محیطی با فلزات، شبه فلزات و ترکیبات فلزی مشکلی جدی برای سلامتی است. قرارگیری در معرض مواد در محیط کار در بسیاری از صنایع رخ می‌دهد و در معرض بودن در خانه و هر جایی در محیط غیرشغلی بسیار گسترده است. سم‌های فلزی کلاسیک (آرسنیک، سرب و جیوه) مصرفشان کماکان ادامه دارد (درمان سمیت‌های آنها در فصل ۵۷ مورد

بحث قرار گرفته است). در معرض قرارگیری شغلی و مسمومیت ناشی از بریلیوم، کادمیوم، منگنز و اورانیوم مشکلات شغلی نسبتاً جدیدی است که مشکلات جدید و قبلاً ناشناخته‌ای را معرفی می‌نمایند.

بریلیوم

بریلیوم (Be) فلز قلیایی سبکی است که خواص خاصی را در آلیاژها و سرامیک‌هایی که در آنها ترکیب شده، ایجاد می‌کند. خاصیت جذاب بریلیوم، کیفیت غیرجرقه‌زای آن است که آن را برای چنین کاربردهای متنوعی به عنوان سازنده وسایل دندان‌پزشکی سلاح‌های مفید می‌سازد. به دلیل استفاده بریلیوم در ابزارآلات دندان‌پزشکی، دندان‌پزشک‌ها و سازندگان وسایل دندان‌پزشکی اغلب در معرض غبار بریلیوم در غلظت‌های سمی هستند و ممکن است بیماری ناشی از بریلیوم را تشدید کند.

بریلیوم به شدت برای تنفس سمی بوده و از سوی IARC به عنوان سرطانزا کلاس ۱ انسانی طبقه‌بندی شده است. استنشاق ذرات بریلیوم موجب فیبروز ریوی پیشرونده شده و ممکن است به سرطان منجر گردد. در کارگرانی که در معرض شدید بریلیوم قرار دارند بیماری پوستی هم گسترش می‌یابد. بیماری ریوی بیماری بریلیوم مزمن (CBD) نامیده شده و فیبروز ریوی گرانولوماتوز مزمن است. در ۱۵-۵٪ جمعیتی که به بریلیوم حساس هستند، بیماری بریلیوم مزمن نتیجه فعال‌سازی حمله اتوایمیون در پوست و ریه است. بیماری پیشرونده بوده و ممکن است منجر به معلولیتی شدید و مرگ گردد. گرچه برخی روش‌های درمانی برای کنترل بیماری بریلیوم مزمن امیدهایی را نشان دادند، پیش‌آگهی در بیشتر موارد ضعیف است.

سطح در معرض قرارگیری مجاز فعلی برای بریلیوم $۰/۰۱mcg/m^3$ به طور متوسط در طی یک دوره ۳۰ روزه یا $۲mcg/m^3$ در یک دورهٔ ۸ ساعته به طوری ناکافی برای پیشگیری از بیماری بریلیوم مزمن، محافظت‌کننده است. هر دو NIOSH و ACGIH پیشنهاد کرده‌اند که PEL و TLV به $۰/۰۵mcg/m^3$ کاهش یابد. این پیشنهادها هنوز اجرایی نشده‌اند. این توصیه‌ها هنوز اجرایی نشده است. اطلاعات فعلی OSHA در مورد بریلیوم در http://www.osha.gov/SLTC/beryllium/index.html مشاهده می‌شود.

در معرض بریلیوم بودن در محیط زیست بیشتر یک مخاطره برای سلامتی انسان نیست، به‌جز در نواحی که به دلیل سایت‌های صنعتی، هوا، آب و خاک همه آلوده باشند.

کادمیوم

کادمیوم (Cd) فلزی ناپایدار است که به‌طور گسترده در صنعت به‌کار می‌رود. کارگران در کارخانه باتری‌های نیکل کادمیوم، رنگدانه‌ها، مواد یوتکتیک با نقطه ذوب پایین، در فسفر تلویزیون، و در اعمال آبه‌کاری، در معرض کادمیوم قرار دارند. این ماده همچنین به‌طور گسترده در نیمه رساناها و در پلاستیک‌ها به عنوان پایدارکننده کاربرد دارد. ذوب کادمیوم اغلب از ذرات باقیمانده از عملیات ذوب سرب انجام می‌گیرد و کارگران ذوب کادمیوم اغلب با سمیت هر دو سرب و کادمیوم مواجه هستند.

کادمیوم در صورت استنشاق و بلع سمی است. وقتی فلزاتی که با کادمیوم آبه‌کاری شده‌اند یا با مواد حاوی کادمیوم جوشکاری شده‌اند، با حرارت مشعل‌ها یا ابزار برش بخار می‌شوند، غبار ظریف و بخارات آزاد شده موجب اختلال تنفسی حادی به نام **تب بخار کادمیوم** می‌شود. این اختلال، شایع در جوشکارها، معمولاً با لرز تکان‌دهنده، سرفه، تب و خستگی مشخص می‌گردد. هرچند که ممکن است پنومونی ایجاد کند، معمولاً موقتی است. گرچه، قرارگیری مزمن در معرض غبار کادمیوم ایجاد یک فیبروز ریوی پیشرونده بسیار جدی‌تر می‌نماید. در صورت ادامه قرارگیری در معرض کادمیوم، آسیب کلیوی جدی، شامل نارسایی کلیوی نیز ایجاد می‌شود. کادمیوم ماده سرطانزای انسانی است و از سوی IARC به‌عنوان ماده سرطانزای انسانی شناخته شده گروه ۱ فهرست شده است.

حد در معرض بودن مجاز فعلی تعیین شده از سوی OSHA برای کادمیوم $۵mcg/m^3$ است. این PEL که از سوی OSHA به عنوان کمترین حد ممکن برای غبار در نظر گرفته شده است، برای محافظت از سلامتی کارگران ناکافی است. OSHA استاندارد کادمیوم می‌توان در http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show-document p-table= standard & p-id= 10035

نانومتریال‌ها

نانومتریال هر نوع ماده، ساختار یا ترکیبی است که حداقل بعد داشته که از نظر اندازه بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر (nm) است. موسسه و دپارتمان ایمنی و سلامت دانشگاه استنفورد تعریف دقیقی را در http://www.stanford.edu/dept/EHS/prod research/ab/IH/nano/what-are-nanomateridls.html. ارائه شده است.

نانومتریال کاربرد فراوانی داشته و مصرف زیادی دارند در کاربردهای صنعتی این نانومتریال‌ها ارزیابی شده و نشان داده

شده که اثرات ضد سرطانی دارند. نانون تریال هایی که امروزه مصرف می‌شوند شامل طلا، نقره، کادمیوم، ژرمانیوم سرامیک و آلومینیوم اکید نانودایر، کربن سیلکیون و وژرمانیوم نانوتیوپ، نانوکریستال اکسید روی نانوتیوپ‌های اکسید روی نانوافرهای طلا می‌باشد. افزایش مصرف نانومتریال‌ها منجر به افزایش رهاسازی این ترکیبات نانو به محیط کاری و محیط عمومی شود. با توجه به اینکه نانو متریال‌ها رفتارهای واحد و یکسانی دارند و ویژگی شیمیایی و فیزیکی یکسانی دارند سم‌شناسی آن‌ها اغلب جدید بود و اطلاعات ناکافی از اثرات محیطی و انسانی آن‌ها وجود دارد. مطالعات دپارتمان ایمنی و سلامتی کارولینای شمالی مسئله بروز نانومتریال در محیط کار را در http://ehs.anc.edu/ manuals/abratory/docs.1sm18.pdf. نشان می‌دهد.

۱. سم‌شناسی در انسان ــ استنشاق، بلع خوراکی، جذب پوستی و تجویز تزریقی نانومتریال‌ها از منابع مواجهه انسانی هستند. به دلیل اثرات فیزیوشیمیایی نانومتریال‌ها سمیت آن‌ها ممکن است بسیار متفاوت با فوم بزرگتر آن‌ها باشد. طبیعت مواجهه ممکن است بر احتمال رسیدن نانومتریال به هر ارگان یا سلول تأثیر بگذارد. نانومتریال‌ها می‌توانند از غشاء سلولی عبور نموده سبب نفوذ به هسته و تغییرات ژنتیکی و تأثیر بر پاسخ‌های ژنتیکی شوند. نانوپارتیکل‌های سیلیکا دیده شده که می‌توانند سبب سمیت کبدی در انسان، نانوپارتیکل‌های اسید روی سبب آسیب سلول کبدی می‌شوند. نانوتیوپ کربنی چند لایه نشان داده شده که در سلول‌های ریوی سیتوتوکسیک می‌باشند. نانوپارتیکل‌های تیتانیوم اکسید که در پمادهای ضد آفتاب، سایر مواد آرایشی بهداشتی و مواد داروئی استفاده می‌شوند نشان داده شده که در ریه‌ها و سایر قسمت‌های بدن سمی هستند.

۲. سم‌شناسی محیطی ــ نانومتریال‌ها می‌توانند وارد محیط شوند، در تمام مراحل چرخه صنعتی آنها، که شامل تولید، آزادسازی مصرف، و عدم کاربری می‌باشد. هنگامی که نانومتریال‌ها وارد جریان فاضلاب می‌شوند وارد سیستم آب شده یا وارد باد یا خاک و زنجیره غذایی می‌شوند. یک EPA در مورد نانومتریال‌ها در محیط در سایت http://www.epa.gov/ athens/research/nano.html وجود دارد.

افزایش تولید نانومتریال و مصرف چندگانه آن‌ها منجر به آلودگی محیطی آن‌ها می‌شود. بسیاری از گونه‌ها شامل باکتری، پستانداران کوچک و ماهی‌های و چند ارگانیسم آبی در ارزیابی‌های آزمایشگاهی سمیت نانومتریال‌ها بررسی شده‌اند سم‌شناسی محیطی نانومتریال‌ها به عنوان یک زمینه نگرانی عمیق و تحقیقات در حال بررسی مطرح است.

فصل

۵۷ مسمومیت با فلزات سنگین و عوامل شلات‌کننده

مطالعه مورد

نقاشی ۴۸ ساله برای بررسی حمله اخیر دردهای شدید شکمی، سردرد، و میالژی ارجاع می‌گردد. در هفتهٔ گذشته، او مشغول حذف رنگ قدیمی پلی فلزی با استفاده از سنباده و مشعل گازی بوده است. کارفرمای وی بیان می‌کند که برای همهٔ کارگران پلکت‌های «هاز ـ مت» (مواد زیانبار) یکسان فراهم شده بود. چه آزمایشی باید انجام گیرد؟ به فرض مثبت‌بودن پاسخ‌های آزمایش، چه درمانی مناسب خواهد بود؟

بعضی فلزات مانند آهن برای حیات ضروری هستند، در حالی‌که بعضی مانند سرب، در همه ارگانیسم‌ها حضور دارند، اما هدف زیستی مفیدی را دنبال نمی‌کنند. بعضی از قدیمی‌ترین بیماری‌های انسان‌ها را می‌توان به مسمومیت با فلزات در ارتباط با توسعه معادن فلزات، تصفیه و استخراج آنها نسبت داد. حتی با شناخت موجود از خطرات فلزات سنگین بروز مسمومیت در حد قابل توجهی باقی‌مانده و نیاز به راهکارهای پیشگیرانه و درمان مؤثر همچنان موجود است. فلزات سنگین سمی با عملکرد کاتیون‌های اساسی تداخل کرده، موجب مهار آنزیمی می‌گردد و استرس اکسیداتیو ایجاد می‌کند. و سبب تغییر در بیان ژن‌ها به‌عنوان یک نتیجه، علایم و نشانه‌های دستگاه‌های متعدد، علامت بارز مسمومیت فلزات سنگین است.

زمانی که مسمومیت رخ می‌دهد، مولکول‌های شلات‌کننده (chela به معنی چنگال) یا محصولات بیوترانسفورماسیون آنها در محیط آزمایشگاه ممکن است برای اتصال به فلز و تسهیل دفع آن از بدن استفاده شوند. داروهای شلات‌کننده در بخش دوم این فصل بحث شده‌اند.

■ سم‌شناسی فلزات سنگین

سرب

مسمومیت با سرب یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های شغلی و محیطی در جهان است. علی‌رغم شناخت خطرات آن، سرب به صورت گسترده‌ای در صنعت استفاده می‌شود، از جمله در تولید باتری ذخیره‌ای (حدود ۹۰ درصد مصرف ایالات متحده)، مهمات، آلیاژهای فلزی، لحیم کاری، شیشه، پلاستیک و سرامیک استفاده می‌شود. خوردگی سرب موجود در تجهیزات و وسایل ساختمان‌های قدیمی ممکن است سبب افزایش غلظت سرب موجود در آب آشامیدنی شود. تماس محیطی با سرب به علت نقش انسان‌ها در پراکندگی سرب در هوا، آب و غذا گریزپذیر است و به میزان چشمگیری در سه دهه گذشته به علت توقف افزودن سرب به بنزین و سایر موارد (مانند سرب به‌کار گرفته در غذاهای کنسروی) کاسته شده است. سرب همچنان در برخی از فرآورده‌های گازوئیلی در پیستونهای حفاظ فضاپیما مورد استفاده قرار می‌گیرد. حضور سرب در داروهای قدیمی (برای مثال داروهای سنتی مکزیکی نظیر آزارکون و گرتا، و فرآورده‌های خاص آیروودیک) و محصولات آرایشی (برای مثال ترکیبات مورد مصرف در دور چشم نظیر سرمه که در آفریقا و آسیا مصرف می‌شود سبب مواجهه کودکان و بالغین با سرب شده است. با وجود مراقبت‌های بهداشت عمومی به همراه بهبود شرایط کارخانه‌ها، بروز مسمومیت‌های آشکار جدی با سرب کاهش یافته است، اما همچنان توجه قابل ملاحظه‌ای به اثرات تماس با سطوح کم سرب معطوف است. مدارک متعددی نشان می‌دهند که سرب ممکن است، در غلظت‌های خونی از سرب که در گذشته

مضر تلقی می‌شد، اثر جانبی تحت کلینیکی بر عملکرد عصبی ـ شناختی و فشارخون داشته باشد. سرب هیچ کاربرد مفیدی در بدن ندارد. در اعضای هدف کلیدی مانند دستگاه عصبی مرکزی در حال نمو، هیچ آستانه ایمنی از تماس با سرب وجود ندارد.

فارماکوکینتیک

سرب غیرآلی به آهستگی، اما به‌طور مداوم در مسیرهای تنفسی و گوارشی جذب می‌شود. سرب غیرآلی جذب ضعیفی از پوست دارد. جذب غبار سرب از مسیر تنفسی، علت بسیار شایع مسمومیت صنعتی است. مسیر گوارشی، راه اولیه ورود تماس غیرصنعتی است (جدول ۱-۵۷). جذب از مسیر دستگاه گوارش با طبیعت ترکیب سرب فرق می‌کند اما در کل، بزرگسالان در حدود ۱۵-۱۰ درصد مقدار هضم شده را جذب می‌کنند در حالی‌که در کودکان تا ۵۰ درصد نیز جذب می‌شود. کلسیم پایین رژیم غذایی، فقر آهن و مصرف با معده خالی، همگی با افزایش جذب سرب همراه هستند.

سرب پس از جذب از مسیر تنفسی یا گوارشی وارد جریان خون شده و حدود ۹۹ درصد آن به اریتروسیت‌ها متصل شده و یک درصد آن در پلاسما ظاهر می‌شود. در نتیجه سرب در بافت‌های نرم مانند مغز استخوان، مغز، کلیه، کبد، عضلات و گنادها توزیع می‌گردد؛ سپس به سطح زیر پریوست استخوان و سپس به ماده زمینه‌ای استخوان می‌رسد. سرب همچنین از جفت نیز عبور می‌کند و خطر بالقوه‌ای برای جنین به حساب می‌آید. کینتیک کلیرانس سرب از بدن از مدل چند قسمتی پیروی می‌کند، بیشتر از خون و بافت نرم تشکیل می‌شود، نیمه عمر ۲-۱ ساعتی دارد و در استخوان‌ها نیمه عمر چند سال تا چند دهه دارد. نزدیک به ۷۰٪ درصد سرب از راه ادرار دفع می‌شود و میزان کمتری از صفرا، پوست، مو، ناخن‌ها، عرق و شیر سینه دفع می‌گردد. بخشی که تحت دفع فوری قرار نمی‌گیرد (نزدیک به نیمی از سرب جذب شده)، ممکن است در استخوان‌ها رسوب کند که در بزرگسالان بیشتر از ۹۰ درصد سرب ذخیره بدن را تشکیل می‌دهد. در بیمارانی که سرب ذخیره استخوانی بالایی دارد، رهایش آهسته از استخوان‌ها ممکن است باعث بالارفتن غلظت سرب خون برای سال‌ها بعد از تماس اولیه شود؛ و شرایط پاتولوژیک یا باز چرخش[1] استخوانی بالا مانند هیپرتیروئیدی یا عدم تحرک طولانی نیز ممکن است موجب مسمومیت آشکار با سرب گردد. جابجایی ترکش باقیمانده از یک گلوله سربی سال‌ها یا دهه‌ها بعد از جراحت اولیه ناشی از تیراندازی، به فضای مفصلی یا نزدیک استخوان با گسترش علایم و نشانه‌های مسمومیت، همراه بوده است.

فارماکودینامیک

سرب، اثرات سمی روی چندین سیستم با واسطهٔ چندین عمل شامل مهار عملکرد آنزیمی، تداخل با عمل کاتیون‌های ضروری (به‌ویژه کلسیم، آهن و روی)، ایجاد استرس اکسیداتیو؛ تغییراتی در بیان ژنی؛ تغیر سیگنال‌دهی سلول؛ و وقفه یکپارچگی غشاها در سلول‌ها و ارگانل‌ها، اعمال می‌کند.

A. دستگاه عصبی

سیستم عصبی مرکزی جنین و اطفال، عضو هدف بسیار حساس در برابر آثار سمی سرب است. مطالعات اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کنند که غلظت خونی سرب کمتر از 5mcg/dL ممکن است سبب نقایص تحت کلینیکی در عملکرد عصبی ـ شناختی اطفال در معرض سرب شود و هیچ آستانه‌ای با عنوان «بدون اثر» برای سرب شناخته نشده است. دوز پاسخ بین غلظت‌های کم سرب خون و عملکرد شناختی در بچه‌های کوچک خطی نبوده، به طوری که کاهش هوش همراه با افزایش در سرب خون کمتر از 1-10mcg/dL (۶/۲ درجه ضریب هوش) از آنچه همراه با تغییر از ۱۰ تا 30mcg/dL (۳ درجه ضریب هوش) می‌باشد، بیشتر خواهد بود.

بزرگسالان حساسیت کمتری نسبت به اثر سرب روی دستگاه عصبی مرکزی دارند، قرارگیری در معرض غلظت‌های سرب خون به مدت طولانی در محدوده 10-30mcg/dL ممکن است همراه با اثراتی خفیف و تحت بالینی بر عملکرد شناختی اعصاب باشد. در غلظت خونی سرب بالاتر از 30mcg/dL، اثرات عصبی شناختی و رفتاری ممکن است به تدریج علایم و نشانه‌هایی مثل تحریک‌پذیری، خستگی، کاهش میل جنسی، بی‌اشتهایی عصبی، اختلالات خواب، تطابق بینایی مختل و کندی زمان واکنش، بروز نمایند. سردرد، آرترالژی و میالژی نیز شکایات شایع هستند. لرزش اتفاق می‌افتد، اما شیوع کمتری دارد. آنسفالوپاتی سرب، معمولاً در غلظت خونی بالاتر از 100mcg/dL ایجاد می‌شود و معمولاً همراه با افزایش فشار داخل مغزی است و ممکن است آتاکسی، منگی[2]، کما، تشنج و مرگ روی دهد. مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر نشان می‌دهند که سرب ممکن است کاهش وابسته به سن در عملکرد شناختی سالمندان را تشدید کند. در حیوانات آزمایشگاهی مواجهه

1- turnover
2- Stupor

جدول ۱-۵۷ سم‌شناسی ترکیبات خاص آرسنیک، سرب و جیوه

	نوع ورودی به بدن	مسیر اصلی جذب	توزیع	اثرات بالینی اصلی	جنبه‌های کلیدی مکانیسم	متابولیسم و حذف
آرسنیک	نمک‌های آرسنیک غیرآلی (تمام سطوح مخاطی)	گوارشی، تنفسی	بیشتر در بافت‌های نرم اتصال محکم به پوست، مو، ناخن‌ها	ـ قلبی عروقی: شوک آریتمی‌ها، CNS: انسفالوپاتی، نوروپاتی محیطی ـ گاستروانتریت ـ پان‌سیتوپنی ـ سرطان (بیشتر مکان‌ها)	مهار آنزیم‌ها تداخل با فسفریلاسیون اکسیداتیو تغییر پیام‌دهی سلولی و بیان ژن	متیلاسیون کلیه (اصلی) عرق و مدفوع (فرعی)
سرب	اکسیدها و نمک‌های سرب غیرآلی	گوارشی، تنفسی	بافت‌های نرم، توزیع محدود در استخوان‌ها (بیش از ۹۰ درصد بار بدن بزرگسالان)	نقایص CNS، نوروپاتی محیطی، آنمی، نفروپاتی، افزایش فشارخون، مسمومیت تولیدمثلی	مهار آنزیم‌ها تداخل با کاتیون‌های ضروری تغییر ساختار غشا	کلیه (اصلی) مدفوع دیگر سینه (فرعی)
	آلی (تترااتیل سرب)	پوست، گوارشی و تنفسی	بافت‌های نرم بویژه کبد، CNS	انسفالوپاتی	دآلیکاسیون کبدی (سریع) متابولیت‌های تری‌آلکیله (کند) آزادشدن سرب	ادرار و مدفوع (اصلی) عرق (فرعی)
جیوه	عنصر جیوه	مسیر تنفسی	بافت‌های نرم بویژه کلیه CNS	CNS: لرزش، رفتاری (اوتیسم) ـ التهاب لثه و دهان ـ نوروپاتی محیطی ـ آکرودینی ـ پنوموسیستیس (دوز بالا)	مهار آنزیم‌ها تغییر غشاها	تبدیل عنصر جیوه به یون جیوه (Hg^{2+}) ادرار (اصلی) مدفوع (فرعی)
	غیر آلی: Hg^{+} (عوارض کمتر) (عوارض بیشتر)	گوارشی پوست (فرعی)	بافت‌های نرم بویژه کلیه	نکروز حاد توبولی، گاستروانتریت، اثرات CNS (نادر)	مهار آنزیم‌ها، تغییر غشاها	ادرار
	آلی = آلکیل، آریل	گوارشی تنفسی (فرعی)	بافت‌های نرم	اثرات CNS نقایص تولد	مهار آنزیم‌ها، تغییر میکروتوبول‌ها و ساختار عصبی	دآلیکلاسیون مدفوع (آلکیل اصلی) ادرار (Hg^{2+} بعد دآلیکلاسیون، فرعی)

طولانی‌مدت با سرب همراه با افزایش بیان بتا آمیلوئید، آسیب اکسیداتیو به DNA و پاتولوژی از نوع آلزایمر در مغز در حال رشد می‌شود. در این مقوله تفاوت‌های فردی گسترده‌ای در میزان مورد نیاز تماس با سرب برای ایجاد علایم و نشانه‌های آشکار وابسته به سرب، وجود دارد.

نوروپاتی محیطی بعد از تماس مزمن با دوز بالای سرب، معمولاً به دنبال ماه‌ها تا سال‌ها غلظت خونی سرب بالاتر از ۱۰۰mcg، ایجاد می‌گردد. نوروپاتی بیشتر بخش حرکتی را درگیر می‌کند و از نظر بالینی به صورت خستگی بدون درد اکستانسورها به‌ویژه در اندام فوقانی پدیدار شده و موجب افتادن مچ[1] می‌شود. علایم پیش بالینی اختلال عملکرد عصبی محیطی القا شده با سرب ممکن است با آزمون‌های تشخیصی الکترونیکی قابل اندازه‌گیری باشد.

B. خون

سرب می‌تواند آنمی القا کند که ممکن است نورموسیتیک یا میکروسیتیک و هیپوکرومیک باشد. سرب را در سنتز هم با متوقف‌کردن ترکیب آهن به پروتوپورفیرین IX و مهار عملکرد آنزیم‌های مسیر سنتز هم شامل آمینولوولینیک اسید دهیدراتاز و فروشلاتاز، تداخل ایجاد می‌کند. در طول ۸-۲ هفته بعد از بالارفتن غلظت خونی سرب (در مجموع ۵۰mcg/dL-۳۰ یا بالاتر)، افزایش پیش‌سازهای هم به خصوص پروتوپورفیرین آزاد اریتروسیتی یا شلات‌کننده روی (Zn) مربوط با نام پروتوپورفیرین روی، ممکن است در خون قابل شناسایی باشد. سرب همچنین با افزایش شکنندگی غشای اریتروسیت و کاهش زمان بقای سلول قرمز، موجب آنمی می‌شود. همولیز واضح ممکن است در مسمومیت شدید رخ دهد. منقوط‌شدن بازوفیلی در اسمیر خون محیطی به نظر می‌رسد ناشی از مهار آنزیم ۳َ و ۵َ پیریمیدین نوکلئوتیداز باشد، اگرچه غیر حساس و غیراختصاصی است، اما گاهی کلید تشخیصی مسمومیت سرب تلقی می‌گردد.

C. کلیه‌ها

تماس مزمن با میزان بالای سرب، طی ماه‌ها تا سال‌ها با غلظت خونی بالاتر از ۸۰mcg/dL، ممکن است در کلیه سبب فیبروز بینابینی و نفرواسکلروزیس گردد. نفروپاتی سرب، دوره کمون در حد چند سال دارد. سرب ممکن است دفع اسید اوریک از کلیه را تغییر داده و موجب دوره‌های عودکننده آرتریت نقرسی[2] شود. تماس حاد با دوزهای بالای سرب بعضی اوقات آزوتمی گذرا ایجاد می‌کند که احتمالاً ناشی از انقباض عروق داخل کلیوی است. مطالعاتی که در نمونه‌های جمعیت عمومی اجرا شد، ارتباطی بین غلظت سرب خون و اندازه‌گیری‌های عملکرد کلیوی شامل کراتینین سرم و کلیرانس کراتینین را ثابت کرد. حضور عوامل خطر دیگر برای عدم کفایت کلیه، شامل فشارخون بالا و دیابت، ممکن است حساسیت به اختلال عملکرد کلیوی ایجاد شده با سرب را افزایش دهد.

D. اعضای تولیدمثلی

تماس با دوزهای بالای سرب، عامل خطری برای مرده‌زایی یا سقط خود به خودی شناخته شده است. مطالعات اپیدمیولوژیک در مورد اثر دوزهای پایین سرب در تولید مثل مانند وزن کم هنگام تولد، تولد زودرس، یا سقط خود به خودی، نتایج مختلفی نشان دادند. اگرچه، یک مطالعه مورد ـ شاهدی با طراحی خوب، به تازگی نسبت شانس سقط خود به خودی را ۱/۸ (CI ۱/۱-۳/۱ ۹۵٪) با افزایش هر ۵mcg/dL در سرب خون مادری در محدوده تقریبی ۲۰mcg/dL-۵ به دست آورده است. مطالعات اخیر، قرارگیری در معرض مقادیر کم سرب (مانند غلظت‌های سرب خون مادر ۱۵mcg/dL-۵) در زمان پیش از تولد با کاهش سنجش نمو فیزیکی و شناختی در طی دوران نوزادی و اوایل بچگی را مرتبط نموده است. در مردان، غلظت خونی سرب بالاتر از ۴۰mcg/dL با کاهش یا ناهنجاری تولید اسپرم همراه است.

E. دستگاه گوارش

مسمومیت خفیف با سرب، احتمالاً سبب از دست‌دادن اشتها، یبوست، و با شیوع کمتری اسهال می‌شود. در دوزهای بالا، دوره‌هایی از درد کولیکی شکم (کولیک سرب) ممکن است رخ بدهد. مکانیسم کولیک سرب نامشخص است، اما عقیده بر این است که انقباض اسپاسمی ماهیچه‌های صاف دیواره روده دخیل است (با واسطه تغییر انتقال سیناپسی در محل اتصال عصب عضله صاف). در افرادی که به شدت در تماس با سرب بوده‌اند و بهداشت دندانی ضعیفی دارند، واکنش سرب در گردش یا یون‌های سولفور آزاد شده به وسیله تأثیر میکروبی ممکن است لکه‌های تیره سولفید سرب در حاشیه لثه ایجاد کند (خطوط لثه‌ای سرب). این فعالیت اگرچه در گذشته مکرراً به عنوان روش تشخیصی اشاره شده است، اما امروزه کمتر از این علائم نسبتاً نادر در تشخیص تماس با سرب استفاده شده است.

1- Wrist drop
2- Saturine gout

F. سیستم قلبی عروقی

اطلاعات اپیدمیولوژیک تجربی و مکانیسمی در آزمایشگاه نشان می‌دهد که تماس با سرب، فشارخون را در افراد مستعد بالا می‌برد. اثرات سرب در فشار خون ممکن است ناشی از تداخل با کلسیم در سلول‌های عضلات صاف عروق، تولید پارامترهای اکسیداتیو استرس و تداخل با سیگنال نیتریک اکسید باشد. در جمعیت‌های در معرض تماس شغلی یا محیطی با سرب، غلظت خونی سرب در ارتباط با افزایش فشارخون سیستولیک و دیاستولیک است. مطالعات روی مردان و زنان میانسال و مسن، دریافتند که تماس با سطوح نسبتاً کم و پایدار در جمعیت عمومی عامل خطر مستقل برای افزایش فشارخون است. مواجهه با سرب با طولانی شدن فاصله QTc در الکتروکاردیوگرام همراه است. از جمله نگرانی‌های فعلی بهداشت عمومی در مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر نشان داده شده که مواجهه متوسط تا کم در مقابل سرب سبب بروز فاکتورهای خطر و افزایش مرگ و میر قلبی و عروقی می‌شود.

اشکال اصلی مسمومیت با سرب

A. مسمومیت با سرب غیر آلی (جدول ۱-۵۷)

۱. حاد ــ مسمومیت حاد با سرب غیرآلی، امروزه ناشایع است. این حالت معمولاً در نتیجه استنشام صنعتی مقادیر بالای گاز اکسید سرب یا در بچه‌های کوچک با مصرف دوز بالای سرب از راه رنگ‌های حاوی سرب، وسایل کوچک مانند اسباب‌بازی‌های سربی یا غذا یا نوشیدنی‌های آلوده، ایجاد می‌شود. آغاز ناگهانی علایم شدید، معمولاً نیازمند روزها یا هفته‌ها تماس مکرر است و علایم و نشانه‌های کولیک یا آنسفالوپاتی وجود دارد. شواهدی بر آنمی همولیتیک (یا آنمی با منقوط‌شدن بازوفیلی اگر تماس تحت حاد باشد) و بالابودن آمینوترانسفرازهای کبدی ممکن است وجود داشته باشد.

تشخیص مسمومیت حاد با سرب غیر آلی مشکل است، اما وابسته به حضور علایم است و گاهی با آپاندیسیت، زخم پپتیک، کولیک صفراوی، پانکراتیت یا مننژیت عفونی اشتباه می‌شود. تظاهرات تحت حاد، به صورت سردرد، خستگی، کرامپ‌های متناوب شکمی، میالژی و آرترالژی، اغلب با بیماری ویروسی شبه آنفلوانزا اشتباه می‌شود. اگر بیمار به‌تازگی تراشه‌ها، شیشه یا وزنه‌های حاوی رنگ‌های سربی مصرف کرده باشد، در رادیوگرافی شکمی احتمالاً رادیواپاسیته مشاهده می‌شود.

۲. مزمن ــ بیمار با مسمومیت سربی مزمن معمولاً با یافته‌های چند سیستمی شامل موارد زیر حاضر می‌شود: شکایت از بی‌اشتهایی، خستگی و بی‌حالی؛ شکایات عصبی شامل سردرد، مشکل در تمرکز، تحریک‌پذیری یا خلق افسرده، ضعف، آرترالژی یا میالژی؛ علایمی در دستگاه گوارش؛ مسمومیت با سرب در هر بیماری که با علایم سردرد، درد شکمی و آنمی حضور می‌یابد، و با شیوع کمتر در بیماران با علامت نوروپاتی حرکتی و نقرس و نارسایی کلیه، حتماً باید در نظر گرفته شود. مسمومیت مزمن سرب در هر کودکی با نقص عصبی شناختی، عقب‌ماندگی رشد و تأخیر رشد باید مد نظر باشد. تشخیص این نکته مهم است که عوارض جانبی سرب که از نظر اهمیت سلامت عمومی، شایان توجه هستند. مثل کاهش‌های تحت بالینی در نمو اعصاب در بچه‌ها و فشارخون بالا در بزرگسالان، معمولاً غیراختصاصی بوده و ممکن است مورد توجه پزشکی قرار نگیرند.

تشخیص مسمومیت با سرب با اندازه‌گیری سرب در خون تام، به بهترین وجه اثبات می‌شود. اگرچه این آزمون، بازتاب سرب موجود در خون و بافت‌های نرم در لحظه آزمایش است و شاخص قابل اعتمادی برای تماس اخیر یا تجمعی نیست، اما بیشتر بیماران با بیماری وابسته به سرب، غلظت‌های خونی سرب بالاتر از اندازه طبیعی دارند. میانگین غلظت خونی سرب در آمریکای شمالی و اروپا در دهه‌های اخیر تا میزان ۹۰ درصد کاهش یافته است و غلظت خونی متوسط در ایالات متحده در سال ۲۰۱۰-۲۰۰۹ معادل ۱/۱۲mcg/dL تخمین زده شده بود. غلظت استخوانی سرب که به وسیله اندازه‌گیری غیر تهاجمی فلورسانس K X-ray بررسی می‌شود، با تماس درازمدت با سرب همراهی داشته و ارتباط بوده و ارتباط آن با اختلالات وابسته به سرب متعددی موضوع تحقیقات در حال انجام است. اندازه‌گیری دفع سرب در ادرار به دنبال دوز واحدی از عوامل شلات‌کننده (گاهی، "آزمون چالش شلات" نامیده می‌شود)، به طور اولیه بازتاب محتویات سرب در بافت‌های نرم است و مارکر قابل اعتمادی برای تماس درازمدت سرب، تماس قدیمی یا ذخیره استخوانی سرب نیست. تقریباً این تست به ندرت در فعالیت‌های بالینی دیده می‌شود. به دلیل زمان تأخیر همراه با افزایش پیش‌سازهای در گردش هموگلوبین القا شده با سرب، یافتن غلظت سرب خون ۳۰mcg/dL یا بیشتر بدون افزایش همراه در پروتوپورفیرین

روی نشان می‌دهد که در معرض سرب‌بودن مربوط به حملهٔ اخیر است.

B. مسمومیت با سرب آلی

مسمومیت با ترکیبات سربی آلی، امروزه بسیار نادر است، که به میزان زیادی به علت از رده خارج‌شدن تترااتیل و ترافیل سرب به عنوان ضربه‌گیر در بنزین است. با این وجود، ترکیبات سرب آلی مانند استئارات سرب یا نفتنات سرب، همچنان در فرآیندهای تجاری مورد استفاده قرار می‌گیرند. به علت فراربودن و حلالیت در چربی ترکیبات سرب آلی، آنها تمایل به جذب از طریق مسیر تنفسی یا پوست را دارند. ترکیبات سرب آلی به طور غالب سیستم عصبی مرکزی را مورد هدف قرار می‌دهند و اثرات وابسته به دوز شامل نقایصی عصبی ـ شناختی، بی‌خوابی، دلیریوم، توهم، لرزش، تشنج و مرگ است.

درمان

A. مسمومیت با سرب غیرآلی

درمان مسمومیت با سرب غیر آلی شامل ختم سریع تماس، درمان حمایتی، استفاده به جا از درمان شلات‌کننده است (شلات‌کننده بعداً در این فصل بحث می‌شود). آنسفالوپاتی سرب اورژانس پزشکی است که نیازمند درمان حمایتی شدید است. ادم مغزی ممکن است با کورتیکواستروئیدها و مانیتول بهبود یابد و ضد تشنج ممکن است در درمان تشنج لازم شود. وجود رادیواپاسیته در رادیوگرافی شکم مطرح‌کنندهٔ حضور باقی‌مانده مواد سرمی و لزوم رفع آلودگی دستگاه گوارش است. برقراری جریان ادرار کافی باید مد نظر باشد، اما از افزایش بیش از حد مایعات باید جلوگیری کرد. تزریق داخل وریدی **کلسیم دی سدیم ادتا** ($CaNa_2EDTA$) با دوز ۱۰۰۰–۱۵۰۰mg/m²/d (نزدیک به ۳۰–۵۰m/kg/d) به صورت مداوم برای ۵ روز تجویز می‌شود. بعضی پزشکان طرفدار درمان انسفالوپاتی سرب با شلات‌کننده، ابتدا با تزریق داخل عضلانی **دی‌مرکاپرول**، و به دنبال آن بعد از ۴ ساعت تزریق همزمان دی‌مرکاپرول و EDTA است. شلات‌کننده تزریقی محدود به ۵ روز یا کمتر می‌شود و در آن زمان درمان خوراکی با شلات‌کننده‌های دیگر مثل **سوکسیمر**[1]، ممکن است آغاز شود. در مسمومیت علامت‌دار سرب بدون آنسفالوپاتی ممکن است گاهی درمان با سوکسیمر آغاز شود. نقطه نهایی شلات‌کننده، معمولاً رفع علایم یا بازگرداندن غلظت خونی سرب به میزان پیش از بیماری است. در بیماران در تماس مزمن سرب، قطع مصرف شلات‌کننده ممکن است باعث افزایش مجدد غلظت خونی سرب به علت آزادسازی ذخایر سرب استخوان گردد.

در حالی که اغلب پزشکان مصرف شلات‌کننده برای بیماران علامت‌دار با غلظت خونی سرب بالا را توصیه می‌کنند، تصمیم‌گیری برای مصرف شلات‌کننده در بیماران بدون علامت مورد اختلاف نظر است. از سال ۱۹۹۱، مرکز کنترل و پیشگیری بیماری توصیه کرده است که شلات‌کننده برای همه کودکان با غلظت خونی سرب ۴۵mcg/dL یا بالاتر استفاده شود. با این وجود، در مطالعه‌ای تصادفی، دوسویه کور، کنترل شده با دارونما، که در کودکانی با غلظت خونی سرب بین ۴۴mcg/dL تا ۲۵، مصرف سوکسیمر، هیچ سودی بر عملکرد عصبی ـ شناختی یا کاهش دراز مدت سرب خون نشان نداده است. مصرف پروفیلاکتیک عوامل شلات‌کننده در محیط کار، هرگز نباید جایگزین کاهش یا پیشگیری تماس زیاد با سرب شود.

کنترل سطوح افزایش یافته سرب خون در بچه‌ها و بزرگسالان باید شامل یک تلاش وظیفه شناسانه برای تشخیص و کاهش تمام منابع بالقوه در معرض سرب قرارگرفتن در آینده باشد. بسیاری آژانس‌های دولتی محلی، ایالتی یا ملی برنامه‌های پیشگیری از مسمومیت با سرب دارند که می‌تواند در کنترل مورد بیماری کمک‌کننده باشد. غربالگری سرب خون اعضای خانواده یا همکاران بیمار مسموم با سرب اغلب برای ارزیابی محدودهٔ در معرض قرارگیری، اندیکاسیون دارد. در سال ۲۰۱۲، CDC (سازمان کنترل بیماری‌ها) یک سیاست جدید را تعیین کرد که نشان داد که غلظت سرب در مقادیر ۵mcg/dL یا بیشتر بایستی بالاتر از حد معمول گزارش شده و بررسی‌های محیطی و بالینی از این جهت و با این مقادیر بایستی مورد توجه قرار گیرد. گرچه تنظیمات سرب اداره ایمنی و سلامتی شغلی ایالات متحده (OSHA) که در اواخر دهه ۱۹۷۰ اعلام شد، حکم به حذف کارگران با سطوح سرب خون بالاتر از ۶۰mcg/dL–۵۰ از بودن در معرض این ماده داد، هیئت متخصصان در ۲۰۰۷ پیشنهاد کرد که این کار باید وقتی یک بار سطح سرب خون بیش از ۳۰mcg/dL بود یا دو اندازه‌گیری متوالی سطوح سرب خون با فاصله ۴ هفته، ۲۰mcg/dL یا بیشتر بود، باید انجام شود. هدف طولانی مدت‌تر باید برای کارگران، نگهداری سطح سرب خون کمتر از ۱۰mcg/dL و برای زنان باردار، خودداری از در معرض قرارگرفتن شغلی یا مربوط به کار فرعی که موجب سطوح سرب خون بالاتر از ۵mcg/dL می‌شود، باشد. ستاد تنظیم حفاظت محیطی از سال ۲۰۱۰ بررسی لازم را جهت بازسازی، نوسازی

1- Succimer

پروژه‌هایی که در آن از رنگ حاوی سرب استفاده می‌شود که غالباً از قبل از سال ۱۹۷۸ بود قابل اجرا است و امکانات لازم جهت پیشگیری از آلودگی با سرب فراهم شود.

B. مسمومیت با سرب آلی

درمان اولیه شامل رفع آلودگی از پوست و پرهیز از تماس‌های بعدی است. درمان تشنج نیازمند استفاده مناسب از ضد تشنج‌ها است. اگر غلظت خونی سرب بالا باشد، به صورت تجربی ممکن است با شلات‌کننده درمان آغاز گردد.

آرسنیک

آرسنیک، عنصر طبیعی پوسته زمین است و مصرف آن در تجارت و محصولات صنعتی، تاریخچه طولانی دارد. موارد مصرف تجاری اخیر آن شامل استفاده در تولیدات نیمه هادی، محافظ چوب در تولیدات صنعتی (مانند marine timbers یا Utility poles)، آلیاژهای غیر آهنی، شیشه، حشره‌کش‌های ژلی و داروسازی دامپزشکی و در بعضی نواحی جهان، آب حاوی سطوح بالای آرسنیک است که از رسوبات معدنی طبیعی زمین در آب نفوذ کرده است. آرسنیک آب مصرفی دلتای گنگ هند و بنگلادش، امروزه به عنوان یکی از بزرگ‌ترین مشکلات سلامتی محیطی شناخته شده است. کمیته بررسی‌کننده خطرات محیطی پیشنهاد می‌کند که آرسنیکی که از معادنی زغال سنگ خارج می‌شود (جهت خالص‌سازی زغال) ممکن است سبب بروز آلودگی محیطی شوند. آرسین، گاز هیدرید با اثر همولیتیک قوی است و بیشتر برای مصرف در صنعت نیمه‌هادی‌ها تولید می‌شود اما ممکن است تصادفاً وقتی که سنگ معدن حاوی آرسنیک در تماس با محلول‌های اسیدی قرار گیرد، تجمع یابد.

از نکات جالب تاریخی آن است که محلول Fowler که حاوی ۱ درصد پتاسیم آرسنیت است، به طور وسیعی به عنوان درمانی برای بسیاری وضعیت‌ها از قرن ۱۸ تا اواسط قرن ۲۰ مصرف شده است. آرسنیکال‌های آلی اولین داروهای ضد میکروبی بوده و به طور گسترده در نیمه اول قرن ۲۰ مصرف می‌شدند تا زمانی که با سولفانامیدها و سایر مواد مؤثرتر و با عوارض کمتر، جایگزین شدند.

سایر ترکیبات آلی آرسنیک به خصوص Lewisite (دی‌کلرو [۲- کلرووینیل] آرسین)، در اوایل قرن بیستم به عنوان ترکیب شیمیایی مورد استفاده در جنگ به کار گرفته شدند. تری اکسید آرسنیک در قوانین دارویی ایالات متحده در سال ۲۰۰۰ به عنوان داروی یتیم (Orphon) برای درمان لوسمی پرومیلوسیتیک حاد عود کرده، دوباره معرفی شد و مصرف گسترده‌ای در پروتوکل درمان تجربی پیدا کرد (فصل ۵۴ را ببینید). ملارسوپرول[1]، نوعی آرسنیک سه ظرفیتی دیگر، در درمان تریپانوزومیازیس آفریقایی پیشرفته استفاده شده است (فصل ۵۲ را ببینید).

فارماکوکینتیک

ترکیبات محلول آرسنیک به خوبی از دستگاه گوارش و راه تنفسی جذب می‌شوند (جدول ۱-۵۷). جذب زیر جلدی آن محدود است اما ممکن است بعد از تماس زیاد با مواد آرسنیکی متراکم، از نظر بالینی جذب مشخصی دیده شود. بخش اعظم آرسنیک غیرآلی جذب شده، تحت تأثیر متیلاسیون قرار می‌گیرد، به خصوص در کبد، و به مونومتیل آرسنیک و دی متیل آرسنیک اسید تبدیل و همراه باقی‌مانده آرسنیک غیر آلی طی ۳-۲ روز از ادرار دفع می‌شود. زمانی که جذب مزمن روزانه آرسنیک غیر آلی کمتر از ۱۰۰۰mcg باشد، نزدیک به دوسوم میزان جذب شده از ادرار رفع می‌شود. بعد از مصرف مقادیر زیاد، نیمه عمر دفعی، طولانی خواهد بود. استنشاق ترکیبات آرسنیک با حلالیت کم ممکن است سبب احتباس درازمدت در ریه و عدم دفع ادراری آرسنیک گردد. آرسنیک به گروه‌های سولفیدریل موجود در بافت‌های کراتینی متصل شده و به دنبال قطع تماس با آن ممکن است پوست، ناخن‌ها و مو (حتی بعد از بازگشت سطح ادراری به میزان طبیعی) حاوی مقادیر بالایی از آن باشند. با این وجود، آرسنیک موجود در مو و ناخن‌ها به علت رسوب خارجی، را ممکن است نتوان از رسوب داخلی آن افتراق داد.

فارماکودینامیک

ترکیبات آرسنیک به نظر می‌رسد که اثرات سمی خود را با روش‌های متعددی اعمال می‌کنند. تداخل با عملکرد آنزیم ممکن است نتیجه ترکیب گروه سولفیدریل به آرسنیک سه ظرفیتی یا به وسیله استخلاف فسفات باشد. آرسنیک خوراکی یا متابولیت‌های آن ممکن است باعث استرس اکسیداتیو، تغییر بیان ژن و تداخل با انتقال سیگنال سلولی شدند. گرچه براساس مولار، آرسنیک سه ظرفیتی (As^{3+}، آرسنیت) در مجموع ۱۰-۲ برابر سمی‌تر از آرسنیک ۵ ظرفیتی (As^{5+}، آرسنات) است، ولی در بدن به هم تبدیل می‌شوند و طیف کامل سمیت آرسنیک بعد از تماس کافی با هر کدام از آنها، رخ می‌دهد. مطالعات اخیر نشان

1- Melarsorpol

* پل ارلیش: "گلوله‌های جادویی" برای درمان سیفلیس (آرسفنامین و سالوارسان) که یک ترکیب آسنیکی هستند.

می‌دهند که فرم سه ظرفیتی متابولیت‌های متیله (مانند مونومتیل آرسونوس اسید [MMA^{III}] بسیار سمی‌تر از ترکیبات مادر غیرسمی آلی است. کاهش کارائی در متیلاسیون MMA با DMA سبب افزایش درصد MMA در ادرار شده که با عوارض جانبی بسیار زیادی همراه خواهد بود. متیلاسیون آرسنیک نیازمند S- آدنوزیل متیونین، یک دهنده معروف متیل در بدن است و آشفتگی در متابولیسم آرسنیک ممکن است مسئول بروز اثرات اپی‌ژنتیک آن نظیر تغییر در بیان ژن باشد.

گاز آرسینی در بدن اکسیده شده و اثر همولیتیک قوی‌ای را به همراه تغییر جریان یونی در طول غشای اریتروسیت، ایجاد می‌کند؛ با این وجود تنفس سلولی در بافت‌های دیگر دچار از هم گسیختگی می‌شود. آرسنیک، برای انسان کارسینوژن است و با سرطان ریه، پوست و مثانه همراهی دارد. ارگانیسم‌های دریایی ممکن است حاوی مقدار زیادی سرب آلی تری‌متیله با جذب خوب، آرسنوبتایین و انواع گوناگونی قندهای آرسنیکی باشند. آرسنوبتایین، هیچ اثر سمی در پستانداران نشان نداده و دست نخورده از ادرار دفع می‌شود؛ قندهای آرسنیکی به‌طور نسبی به اسید دی متیل آرسنیک متابولیزه می‌شوند. تیو دی‌متیل آرسنیک اسید به تازگی شناخته شده و به عنوان متابولیتی رایج اما حاوی آرسنیک کمی بوده که از لحاظ توکسیکولوژی نیز خیلی اهمیت ندارد.

اشکال اصلی مسمومیت آرسنیک

A. مسمومیت حاد با سرب غیرآلی

در طول چند دقیقه تا چند ساعت بعد از تماس با دوزهای بالای ترکیبات محلول غیر آلی آرسنیک (ده‌ها تا صدها میلی‌گرم)، چندین سیستم تحت تأثیر قرار می‌گیرد. علامت‌های اولیه دستگاه گوارش شامل موارد زیر است: تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکمی نشت مویرگی منتشر به همراه از دست دادن مایع دستگاه گوارش ممکن سبب افت فشارخون، شوک، و مرگ شود. مسمومیت قلبی ـ ریوی شامل موارد زیر است: کاردیومیوپاتی احتقانی، ادم ریوی کاردیوژنیک یا غیر کاردیوژنیک و آریتمی بطنی که ممکن است به سرعت ایجاد شود و یا بعد از چند روز تأخیر روی دهد. پان‌سیتوپنی معمولاً در طول یک هفته ایجاد می‌شود و منقوط‌شدن بازوفیلی اریتروسیت‌ها بلافاصله پس از آن دیده می‌شود. اثرات سیستم عصبی مرکزی شامل دلیریوم، انسفالوپاتی و کوما است که احتمالاً در چند روز اول مسمومیت دیده می‌شود. نوروپاتی محیطی حسی حرکتی بالارونده، بعد از تأخیر ۶-۲ هفته‌ای، شروع می‌شود. این نوروپاتی، سرانجام عضلات پروگزیمال را درگیر می‌کند و سبب نارسایی تنفسی عصبی عضلانی می‌شود. ماه‌ها بعد از مسمومیت حاد، استریاهای سفید عرضی (خطوط Aldrich-Mess) در ناخن قابل مشاهده است.

مسمومیت حاد با آرسنیک غیرآلی در افرادی که به طور ناگهانی دچار گاستروانتریت به همراه افت فشارخون و اسیدوز متابولیک می‌شوند، باید در نظر گرفته شود. زمانی که این یافته‌های اولیه با مقادیر زیاد آرسنیک غیر آلی و متابولیت‌های آن در ادرار اثبات می‌شود (معمولاً در محدوده چندین هزار میکروگرم در ۳-۲ روز اول به دنبال مسمومیت علامت‌دار حاد)، شک بیشتری وجود خواهد داشت. آرسنیک به سرعت از خون پاک می‌شود، به جز در بیماران آنوریک. بنابراین سطوح خونی آرسنیک نباید به عنوان هدف تشخیصی استفاده شوند. درمان شامل رفع آلودگی مناسب روده‌ای، درمان‌های حمایتی شدید و تجویز سریع شلات‌کننده **یونی‌تیول**[1]، داخل عضلانی ۵mg/kg-۳ هر ۶-۴ ساعت یا دی‌مرکاپرول ۵mg/kg-۳ به صورت عضلانی هر ۶-۴ ساعت می‌باشد. در مطالعات حیوانی، کارآیی شلات‌کننده‌ها، زمانی که در طول چند دقیقه تا چند ساعت بعد از تماس با آرسنیک تجویز شوند، بسیار بالاتر بوده است؛ بنابراین اگر یقین تشخیصی قوی وجود دارد، نباید درمان را چند روز تا چند هفته برای اثبات آزمایشگاهی قطع نمود.

سوکسیمر نیز در مدل‌های حیوانی مؤثر بوده است و شاخص درمانی بالاتری از دی‌مرکاپرول دارد. با این وجود، از آنجایی که تنها در ایالات متحده به صورت خوراکی دسترسی است، استفاده از آن در درمان اولیه مسمومیت حاد آرسنیک توصیه نمی‌شود، چرا که گاستروانتریت شدید و ادم طحالی ممکن است جذب خوراکی آن را محدود کند.

B. مسمومیت مزمن با آرسنیک غیر آلی

مسمومیت مزمن با آرسنیک غیر آلی نیز سبب علایم و نشانه‌های چند سیستمی می‌شود. اثرات آشکار غیر سرطان‌زا بعد از جذب مزمن بیش از ۰/۰۱ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز (۵۰۰-۱۰۰۰ mcg/d) در بالغین آشکار می‌شود. زمان لازم برای ظهور علایم با توجه به میزان دوز و مقاومت افراد، متفاوت است. علایم سرشتی شامل خستگی، کاهش وزن و ضعف به همراه آنمی، شکایات غیراختصاصی گوارشی، و نوروپاتی محیطی حسی ـ حرکتی، به خصوص با الگوی اختلال حسی دستکش و جوراب، ممکن است حضور داشته باشد. تغییرات پوست ـ از مهم‌ترین

1- Unithiol

تأثیرات مشخص‌کننده ـ معمولاً سال‌ها بعد از تماس پیشرفت می‌کند و شامل الگوی "قطره باران"[1] افزایش رنگدانه و هیپرکراتوز درگیرکننده دست و پاها می‌باشد (شکل ۱-۵۷). بیماری عروق محیطی و افزایش فشارخون پورتال غیر سیروزی ممکن است رخ دهد. مطالعات اپیدمیولوژیک، ارتباط احتمالی با افزایش فشارخون، دیابت و بیماری تنفسی مزمن غیر بدخیم و عوارض جانبی تولیدمثلی را نشان می‌دهند. سرطان ریه، پوست، مثانه و احتمالاً نقاط دیگر ممکن است سال‌ها پس از تماس با دوزهای آرسنیک که برای ایجاد سایر اثرات حاد و مزمن کافی نیست، پدیدار شود. برخی از مطالعات نشان می‌دهند که مصرف تنباکو می‌تواند به صورت سینرژیستی اثرات آرسنیک را تقویت نموده و عوارض جانبی آن را تشدید می‌کند.

تجویز آرسنیت در رژیم شیمی درمانی سرطان، اغلب با دوز



شکل ۱-۵۷. ضایعات پوستی همراه با مصرف مزمن آرسنیک در آب شرب.

روزانه ۱۰-۲۰mg برای چند هفته تا چند ماه است و با طولانی‌شدن فاصله QT در الکتروکاردیوگرام و گهگاه با ایجاد آریتمی بطنی بدخیم مانند Torsade de pointes همراه است.

تشخیص مسمومیت مزمن آرسنیک با ادغام یافته‌های بالینی و اثبات آزمایشگاهی است. غلظت ادراری مجموعه آرسنیک و متابولیت‌های MMA و DMA آن کمتر از ۲۰mg در افراد می‌باشد. سطح بالای ادراری و عوارض جانبی ناشی از آن طی چند روز تا چند هفته بعد از قطع تماس به سطح طبیعی برگردد. از آنجا که ممکن است همه غذاهای دریایی حاوی مقادیر زیادی سرب آلی غیر سمی باشند، باید از مصرف آنها حداقل ۳ روز قبل از انجام نمونه ادرار برای تشخیص باید جلوگیری کرد. محتوای آرسنیک ناخن و موها (به طور طبیعی کمتر از ۱ppm) ممکن است گاهی تماس بالای قبلی را آشکار کند، اما نتایج باید به علت احتمال آلودگی خارجی، با احتیاط تفسیر شود.

کنترل و درمان مسمومیت مزمن با آرسنیک شامل پایان دادن به تماس با ماده و مراقبت حمایتی غیراختصاصی است. گرچه شلاتیون خوراکی کوتاه‌مدت به صورت تجربی با **یونی‌تیول** یا **سوکسیمر** برای افراد علامتدار با غلظت‌های آرسنیک ادرار افزایش یافته ممکن است در نظر گرفته شود، ولی هیچکدام فایده ثابت شده‌ای نسبت به حذف تماس به تنهایی، ندارند. مطالعات مقدماتی پیشنهاد می‌کنند که مکمل‌های تغذیه‌ای فولات ـ تصور می‌شود کوفاکتور متیلاسیون آرسنیک باشد ـ ممکن است در افراد در معرض آرسنیک، به خصوص مردان، که همچنین کمبود فولات دارند، ارزشمند باشد.

C. مسمومیت با گاز آرسین

مسمومیت با گاز آرسین، الگوی مشخصی از مسمومیت را به وجود می‌آورد که اثر غالب آن اثرات همولیتیک شدید است. بعد از دوره کمون که ۲۴-۲ ساعت بعد از استنشاق است (بستگی به درجه تماس دارد)، همولیز داخل عروقی شدید ممکن است رخ دهد. علایم اولیه شامل کرختی، سردرد، دیس‌پنه، ضعف، تهوع، استفراغ، درد شکمی، زردی و هموگلوبینوری است. نارسایی الیگوریک کلیه، پیامدی از رسوب هموگلوبین در توبول‌های کلیوی، اغلب در طول ۳-۱ روز پدیدار می‌شود. در تماس‌های شدید، اثرات کشنده بر تنفس سلولی ممکن است قبل از پیشرفت نارسایی کلیه، رخ دهد. سطوح ادراری آرسنیک بالا است، اما به‌ندرت برای اثبات تشخیص در طول دوران بحرانی بیماری وجود دارد. درمان‌های شدید حمایتی شامل انتقال خون،

1- Raindrop pattern

هیدراتاسیون شدید و در بیماران با نارسایی حاد کلیه، همودیالیز اساس درمان است. شلات‌کننده‌های موجود کنونی برای درمان مسمومیت با آرسین، ارزش بالینی را نشان نداده‌اند.

جیوه

فلز جیوه "نقره سریع"[1] تنها فلزی که در شرایط معمولی مایع است - از ابتدا توجه عالمان و دانشمندان را به خود جلب کرده است. ابتدا کار در معادن جیوه برای سلامتی خطرناک شناخته شد. به دنبال معمول‌شدن مصارف صنعتی جیوه در طول ۲۰۰ سال، انواع جدیدی از مسمومیت آن شناخته شده است که به نظر می‌رسد همراه با ترانسفورماسیون‌های گوناگون این فلز باشد. در اوایل ۱۹۵۰، اپیدمی مرموزی از نقایص تولد و بیماری نورولوژیک در روستای ماهیگیری میناماتای ژاپن رخ داد. مشخص شد که عامل مسبب، متیل جیوه موجود در غذاهای دریایی آلوده و در نتیجه تخلیه صنعتی کارخانه مجاور به آب اقیانوس بوده است. علاوه بر جیوه عنصری و آلکیل جیوه (شامل متیل جیوه)، سایر ترکیبات جیوه شامل نمک‌های جیوه غیر آلی و ترکیبات آریل جیوه، هر کدام الگوی تقریباً واحدی از نظر مسمومیت بالینی ایجاد می‌کنند.

جیوه بیشتر به صورت HgS در سنگ معدن جیوه یافت می‌شود و سپس به اشکال مختلف شیمیایی مبدل می‌گردد. بیشترین مصرف صنعتی و تجاری جیوه در محصولات الکترولیتی کلر و سود سوزآور، صنایع تولیدکننده الکتریکی، دماسنج‌ها، و سایر ابزارآلات، لامپ‌های فلورسنت، آمالگام در دندان‌پزشکی، محصولات Ortisanal طلا می‌باشد. مصرف روزافزون عنصر جیوه در تولید طلا سبب ایجاد مشکلاتی در کشورهای پیشرفته شده است. در ابتدای سال ۲۰۱۴ یک قانون بین المللی از طریق سازمان ملل به شدت انتقال و حمل و نقل جیوه معرفی را ممنوع کرد. استفاده از جیوه در داروسازی و ساخت حشره‌کش‌ها در سال‌های اخیر مردود شده است اما گاهی در مواد ضدعفونی‌کننده و داروهای دست‌ساز هنوز مورد استفاده قرار می‌گیرد. تیمروسال، نگهدارنده جیوه‌ای آلی که تا اندازه‌ای به اتیل جیوه متابولیزه می‌شود، تقریباً از تمام واکسن‌هایی که در گذشته در آنها حضور داشت، حذف شده است. تماس محیطی با جیوه به دلیل سوخت‌های فسیلی - یا تجمع‌زیستی متیل جیوه در ماهی‌ها - هنوز در بعضی نواحی جهان یک معضل باقی‌مانده است. تماس با سطوح کم جیوه از آمالگام پرکننده دندان رخ می‌دهد، اما مسمومیت سیستمیک از این منبع هنوز ثابت نشده است.

فارماکوکینتیک

جذب جیوه به‌طور مشخصی با توجه به فرم شیمیایی جیوه تفاوت می‌کند. عنصر جیوه کاملاً فرار است و می‌تواند از شش‌ها جذب شود (جدول ۱-۵۷). جیوه از مسیر گوارشی به مقدار کمی جذب می‌شود. استنشاق جیوه، اولین منبع تماس شغلی با جیوه است. ترکیبات آلکیل جیوه کوتاه، غیر آلی و فرار هستند. استنشاق و هضم آنها بالقوه مضر است. جذب زیرجلدی فلز جیوه و جیوه غیر آلی می‌تواند منجر به معضلات بالینی به دنبال تماس حاد یا بلند مدت مزمن با جیوه گردد. ترکیبات آلکیل جیوه به نظر می‌رسد از راه پوست به خوبی جذب شوند و تماس حاد با چند قطره دی متیل جیوه، سبب مسمومیت شدید تأخیری می‌شود. بعد از جذب، جیوه در طول چند ساعت در بافت‌ها گسترش می‌یابد و با بیشترین غلظت در کلیه تجمع می‌یابد. جیوه غیرآلی در ادرار و مدفوع دفع می‌شود. دفع جیوه غیر آلی از مدل چندگانه پیروی می‌کند: بخش اعظم آن در طول چند هفته تا چند ماه دفع می‌شود، اما بخشی از آن ممکن است در کلیه و مغز برای سال‌ها باقی بماند. به دنبال استنشاق بخار عنصر جیوه، سطوح ادراری جیوه با نیمه عمر تقریباً ۳-۱ ماه کاهش می‌یابد. متیل جیوه، در خون و در کل بدن نیمه عمر تقریباً ۵۰ روز دارد، دفع صفراوی دارد، تحت جریان روده‌ای کبدی قرار می‌گیرد و سرانجام بیشتر از دوسوم آن از مدفوع دفع می‌شود. جیوه به گروه‌های سولفیدریل در بافت کراتینی متصل می‌شود، و مانند سرب و آرسنیک، ردپای آن در مو و ناخن‌ها دیده شده است.

اشکال اصلی مسمومیت با جیوه

جیوه با گروه‌های سولفیدریل در بدن، واکنش می‌دهد، آنزیم‌ها را مهار می‌کند و غشای سلول‌ها را تغییر می‌دهد. الگوی مسمومیت بالینی سرب به میزان زیادی بستگی به فرم شیمیایی فلز و به شیوه و شدت تماس دارد.

A. حاد

استنشاق حاد گاز عنصر جیوه ممکن است پنومونیت شیمیایی و ادم ریوی غیر قلبی ایجاد کند. التهاب حاد لثه و دهان[2] ممکن است روی دهد و عوارض نورولوژیک (به ادامه توجه کنید) نیز ممکن است ایجاد شود. مصرف حاد نمک‌های جیوه غیر آلی مانند کلرید جیوه، می‌تواند سبب گاستروانتریت هموراژیک و سوزاننده تهدیدکننده حیات شود که در طول چند ساعت تا چند روز به نکروز توبولی و نارسایی کلیوی الیگوریک می‌انجامد.

1- Quicksilver 2- Gingivostomatis

B. مزمن

مسمومیت مزمن ناشی از استنشاق گاز جیوه منجر به ترياد لرزش، اختلال عصبی ـ روانی، التهاب لثه و دهان می‌شود. لرزش معمولاً با شروع فعالیت در دست‌ها آغاز می‌شود، اما صورت نیز ممکن است درگیر شود و به سمت حرکات کره‌ای فرم اندام‌ها پیشرفت کند. تظاهرات عصبی ـ روانی شامل از دست‌رفتن حافظه، خستگی، بی‌خوابی، بی‌اشتهایی عصبی، شایع هستند. ممکن است تغییر تدریجی‌ای در خلق فرد به سمت شرم، کناره‌گیری، افسردگی به همراه خشم بیش از حد یا برافروختگی (الگوی رفتاری که به آن erethism اطلاق می‌شود)، وجود داشته باشد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تماس با مقادیر کم، اثرات نورولوژیک تحت بالینی ایجاد می‌کند. التهاب لثه و دهان، گاهی اوقات همراه با شل‌شدن دندان‌ها، بعد از تماس با مقادیر زیاد است. مدارکی از آسیب عصب محیطی ممکن است در آزمون‌های الکتروکاردیوگرام یافت شود، اما نوروپاتی محیطی آشکار نادر است. آکرودینیا[1]، واکنش ایدیوسنکراتیک ناشایع به تماس حاد و مزمن با جیوه است و به‌ویژه در کودکان رخ می‌دهد. به‌صورت اریتم دردناک اندام‌ها توصیف می‌شود و ممکن است همراه با افزایش فشارخون، تعریق، بی‌اشتهایی عصبی، بی‌خوابی، تحریک پذیری یا آپاتی و یک راش ارزنی باشد. مواجهه مزمن با نمک‌های غیرآلی جیوه، گاهی از طریق مصرف موضعی در کرم‌های بهداشتی با علائمی عصبی و سمیت کلیوی در برخی موارد همراه بوده است.

مسمومیت با متیل جیوه، به خصوص سیستم عصبی مرکزی را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد و سبب گزگز انتهاها، آتاکسی، اختلال شنوایی، اختلال تکلم، محدودیت پیشرونده میدان بینایی می‌شود. علایم و نشانه‌های مسمومیت با متیل جیوه ممکن است نخستین‌بار بعد از چندین هفته یا بعد از تماس، شروع شود. متیل جیوه سم قابل‌انتقال به جنین است. تماس والدین با دوزهای بالای آن ممکن است، سبب عقب‌ماندگی ذهنی و سندرم شبه فلج‌مغزی در بچه‌هایشان شود. تماس والدین با دوزهای کم متیل جیوه، با خطر نقایص تکامل عصبی تحت بالینی همراه است.

گزارش ۲۰۰۴ انستیتوی کمیته بررسی ایمنی پزشکی نتیجه‌گیری کرد که مدارک موجود از نپذیرفتن یک رابطه علّی بین واکسن‌های حاوی تیمروسال و اوتیسم، طرفداری می‌کند. در وضعیتی مشابه، مطالعه همگروهی گذشته‌نگر تازه‌ای که از سوی CDC اجرا شد، از همراهی علّی بین تماس اولیه پیش از تولد و پس از تولد با جیوه واکسن‌های حاوی تیمروسال و عملکرد عصبی روانی بعدی در کودکی حمایت نکرد.

دی‌متیل‌جیوه یک ماده کمیاب است، اما فرم بسیار سمی جیوه آلی است که ممکن است در مقادیر کم کشنده باشد.

تشخیص مسمومیت با سرب با ادغام شرح حال و یافته‌های بالینی و اثبات آزمایشگاهی و یا سایر مدارک مبنی بر تماس، صورت می‌گیرد. در غیاب تماس شغلی، غلظت جیوه ادرار معمولاً کمتر از ۵mcg/dL است و کل جیوه خون کمتر از ۵mcg/dL می‌باشد. در سال ۱۹۹۰ در مورد عدد شاخص تماس بیولوژیکی (BEI) در کنفرانس امریکایی متخصصان بهداشت صنعتی دولتی (ACGIH) پیشنهاد شد که تماس‌های محل کار باید با غلظت ادراری جیوه کمتر از ۳۵mcg در هر گرم کراتینین همراه باشد و در پایان کار هفتگی، کل غلظت جیوه خون کمتر از ۱۵mcg/dL باشد. برای به حداقل رساندن خطر عوارض عصبی تکاملی ناشی از متیل جیوه، آژانس حمایت محیطی ایالات متحده و FDA به زنان باردار و زنانی که قصد بارداری دارند، مادران شیرده و کودکان پیشنهاد کرد که از مصرف ماهی‌های دارای سطوح بالای جیوه (مانند نیزه ماهی) خودداری کنند و مصرف ماهی‌های دارای سطوح کم جیوه را به کمتر از ۱۲ اونس (۳۴۰g یا در وعده غذایی میانه) در هفته، محدود نمایند.

درمان

A. تماس حاد

علاوه بر مراقبت‌های حمایتی شدید به کارگیری سریع شلات‌کننده‌هایی چون **یونی‌تیول**[2] به صورت خوراکی یا داخل وریدی، **دی‌مرکاپرول**[3] داخل عضلانی، یا مصرف خوراکی **سوکسیمر**، ممکن است در کاهش مسمومیت عصبی بعد از تماس حاد با نمک‌های جیوه آلی مفید باشد. هیدراتاسیون شدید ممکن است به حفظ برون‌ده ادراری کمک کند، اما اگر نارسایی حاد کلیوی رخ بدهد، روزها یا هفته‌ها همودیالیز یا Hemodiafiltration به همراه شلات‌کننده ممکن است ضروری باشد. به علت کاهش کارآیی شلات‌کننده با گذشت زمان تماس، درمان نباید تا زمان شروع الیگوری یا سایر اثرات اصلی سیستمیک، به تعویق بیفتد.

B. تماس مزمن

یونی‌تیول و **سوکسیمر** دفع ادراری جیوه به دنبال استنشاق حاد یا مزمن عنصر جیوه را افزایش می‌دهد اما تأثیر چنین درمانی بر پیامد بالینی ناشناخته است. دی‌مرکاپرول نشان داده که جیوه را

1- Acrocynia
2- Unithiol
3- Dimercaprol

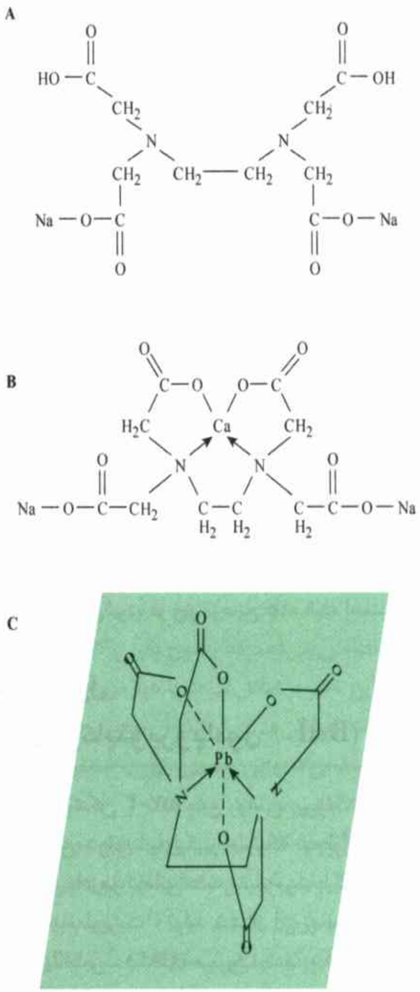
در سیستم عصبی مرکزی از سایر بافت‌ها، دوباره پخش می‌کند و از آنجا که مغز یک عضو کلیدی است، دی‌مرکاپرول نباید در درمان تماس با جیوه آلی یا غیر آلی به کار برده شود. داده‌های محدودی پیشنهاد می‌کنند که سوکسیمر، یونی‌تیول و N استیل L سیستئین[1] (NAC) ممکن است کلیرانس متیل جیوه را افزایش می‌دهند.

■ فارماکولوژی شلات‌کننده‌ها

عوامل شلات‌کننده، داروهایی هستند که برای جلوگیری یا بازگرداندن اثرات سمی فلزات سنگین بر آنزیم‌ها یا سایر هدف‌های سلولی یا افزایش حذف فلز از بدن، استفاده می‌شوند. به وسیله تشکیل کمپلکس با فلزات سنگین، عامل شلات‌کننده، فلز را برای تداخلات سمی با گروه‌های آنزیمی یا دیگر پروتئین‌های عملکردی، کوآنزیم‌ها، نوکلئوفیل‌های سلولی و غشاها، غیرقابل دسترس می‌سازد. عوامل شلات‌کننده حاوی یک یا تعدادی بیشتر اتم‌های کوئوردینه هستند، معمولاً اکسیژن، سولفور یا نیتروژن، که برای تشکیل یک یا تعدادی بیشتر اتصالات کوئوردینه کووالانت یک جفت الکترون به یون فلزی کاتیونیک اهدا می‌نمایند. براساس تعداد پیوندهای فلز - شلات‌کننده، کمپلکس می‌تواند مونو، بی، یا پلی‌دنتات باشد. شکل ۲-۵۷ شلات هشت دندانه‌ای که به وسیله تداخل ادتات (اتیلن دی‌آمین تترااستات) با اتم فلزی مثل سرب تشکیل شده است را نشان می‌دهد.

در بعضی موارد، اثر به حرکت درآوردن فلز عامل شلات‌کننده درمانی، تنها دفع فلز را افزایش نمی‌دهد - که اثر دلخواه است - اما ممکن است بخشی از فلز را در سایر اعضای حیاتی دوباره توزیع کند. این اثر برای دی‌مرکاپرول که جیوه و آرسنیک را مجدداً در مغز توزیع می‌کند، توضیح داده شده است که همچنین دفع ادراری جیوه و آرسنیک را افزایش می‌دهد. اگرچه بیشتر عوامل شلات‌کننده، ظرفیت به حرکت در آوردن کادمیوم را دارند، ولی تمایل آنها در توزیع مجدد کادمیوم در کلیه و افزایش عوارض کبدی، نافی ارزش درمانی آنها در مسمومیت با کادمیوم است.

همچنین برای حذف فلز هدف که سبب بروز اثرات سمی در بدن می‌شود، برخی عوامل شلات‌کننده ممکن است دفع کاتیون‌های اساسی، مثل روی در مورد EDTA کلسیم و دی‌اتیلن تری آمینو پنتااستیک اسید (DTPA)، و روی و مس در مورد سوکسیمر، را افزایش دهند. هیچ اهمیت بالینی برای این اثر



شکل ۲-۵۷. تشکیل نمک و شلات توسط ادتات (اتیلن دی آمین تترااستات EDTA). **A**. در محلول نمک دی سدیم EDTA، یون‌های سدیم و هیدروژن، از نظر شیمیایی و بیولوژیکی موجود می‌باشند. **B**. در محلول کلسیم دی سدیم ادتات، کلسیم توسط پیوند کوردینانس - کووالانس به نیتروژن (به علاوه پیوندهای یونی معمول) متصل می‌شود. **C**. در شلات سرب - ادتات، سرب وارد ۵ حلقه هتروسیکل شده است.

نشان داده نشده است، گرچه برخی اطلاعات حیوانی احتمال اثرات رشدی مضر را پیشنهاد می‌کنند. اگر شلات‌کردن طولانی در طی دورهٔ پیش از تولد یا اوایل دوران کودکی ضروری است، کامل‌سازی دقیق رژیم غذایی با روی ممکن است در نظر گرفته شود.

1- N-acetyl-L-cysteine

هرچه نیمه عمر یک فلز در یک ارگان خاص طولانی‌تر باشد، شلات‌کردن در حذف آن کمتر مؤثر خواهد بود. برای مثال، در مورد شلات‌کردن سرب با EDTA کلسیم یا سوکسیمر، یا در مورد شلات‌کردن پلوتونیوم با DTPA، فلز از بافت‌های نرم بسیار مؤثرتر برداشته خواهد شد تا از استخوان که به ماتریکس آن متصل شده و در نتیجه به صورت طولانی باقی می‌ماند.

در بیشتر موارد، به نظر می‌رسد، ظرفیت عوامل شلات‌کننده برای جلوگیری یا کاهش اثرات جانبی فلزات سمی،هر قدر زودتر بعد از تماس حاد تجویز شوند، بیشتر می‌شود. مصرف عوامل شلات‌کننده روزها و هفته‌ها بعد از تماس حاد با فلز ـ یا مصرف آنها در درمان مسمومیت مزمن فلزات ـ ممکن است با افزایش دفع قند همراه باشد. با این وجود، اهمیت ظرفیت این دفع افزایش یافته در مقابل کاهش اثر پاتولوژیک تماس با فلز، کمتر است.

مهم‌ترین عوامل شلات‌کننده که در حال حاضر در ایالات متحده مصرف می‌شود، در زیر توضیح داده شده است.

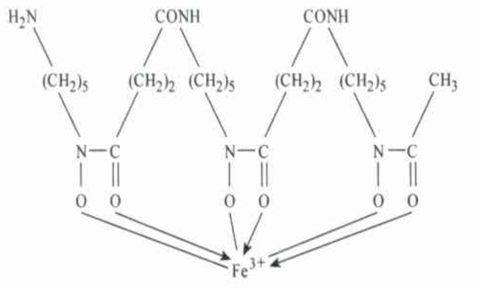
دی‌مرکاپرول (۳/۲ دی‌مرکاپتوپروپانول / BAL)

دی‌مرکاپرول (شکل ۳-۵۷) مایع روغنی، بی‌رنگ با بوی زننده مشابه مرکاپتان، در بریتانیای کبیر است که در طول جنگ جهانی دوم به عنوان پادزهر درمانی علیه مسمومیت با گاز جنگی حاوی آرسنیک به نام لویزیت[1]، تولید شد. از آن به بعد به نام ضد لویزیت بریتانیایی[2] (BAL) معروف شد. به علت بی‌ثباتی محلول‌های آبی دی مرکاپرول و اکسیدشدن سریع آنها، دی‌مرکاپرول به صورت محلول ۱۰ درصد در روغن بادام عرضه می‌شود و باید به صورت داخل عضلانی تزریق شود که اغلب دردناک است.

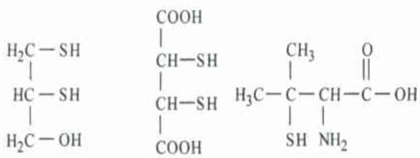
در مدل‌های حیوانی، دی‌مرکاپرول از مهار القایی آرسنیک بر آنزیم‌های حاوی سولفیدریل جلوگیری کرده و اگر بلافاصله بعد از تماس مصرف شود، ممکن است از اثرات کشنده آرسنیک آلی و غیر آلی جلوگیری می‌کند. داده‌های انسانی نشان می‌دهد که قادر است میزان دفع آرسنیک و سرب را افزایش دهد و احتمالاً در درمان مسمومیت حاد آرسنیک، سرب و جیوه مفید باشد.

موارد مصرف و سمیت

دی‌مرکاپرول از طرف FDA به عنوان تک دارو برای درمان مسمومیت حاد آرسنیک و جیوه غیر آلی و همراه با ادتات کلسیم



Ferroxamine



Dimercaprol (2, 3-dimercaptopropanol) | Succimer (DMSA) | Penicillamine

شکل ۳-۵۷. ساختارهای شیمیایی چندین شلات‌کننده. فروکسامین (فریکسامین) که بدون آهن شلات شده، دفروکسامین نامیده می‌شود، در اینجا نمایش داده شده تا گروه‌های عملکردی را نشان دهد؛ آهن عملاً در سیستمی قفس مانند نگهداشته می‌شود. ساختارهای کمپلکس‌های فلز ـ شلات‌کننده دی‌مرکاپرول، سوکسیمر، پنی‌سیلامین و یونی‌تیول، در بدن، شناخته نشده و ممکن است شامل تشکیل دی‌سولفیدهای مخلوط با آمینواسیدها باشند.

دی‌سدیم[3] (EDTA) در درمان مسمومیت شدید سرب پذیرفته شده است. اگرچه مطالعات روی متابولیسم آن در انسان محدود است، تجویز داخل عضلانی دی مرکاپرول، به سرعت جذب، متابولیزه و از راه کلیه در طول ۸-۴ ساعت دفع می‌شود. مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که ممکن است تحت دفع صفراوی قرار گیرد، اما نقش مسیر دفعی در انسان و سایر جزئیات این بیوترانسفورماسیون مشخص نیست.

وقتی در دوزهای درمانی مصرف می شود، دی‌مرکاپرول با بروز بالای عوارض جانبی همراه است که شامل افزایش فشارخون، تاکی‌کاردی، تهوع، استفراغ، اشک ریزش، ترشح بزاق، تب (به خصوص در کودکان) و درد در محل تزریق است. مصرف آن همچنین با بروز ترومبوسیتوپنی و افزایش زمان پروترومبین

1- Lewisite
2- British anti-lewisite
3- Edetate calcium disodium

(فاکتورهای محدودکننده تزریق عضلانی چرا که خطر تشکیل هماتوم در محل تزریق را افزایش می‌دهد)، همراه است. برخلاف اثرات محافظتی آن در مسمومیت حاد حیوانات، دی‌مرکاپرول ممکن است موجب توزیع دوباره آرسنیک و جیوه در دستگاه عصبی مرکزی شود و بنابراین برای درمان مسمومیت مزمن توصیه نشده است. آنالوگ‌های محلول در آب دی‌مرکاپرول - یونی‌تول و سوکسیمر - شاخص‌های درمانی بالاتری دارند و در بسیاری شرایط جایگزین دی‌مرکاپرول شده‌اند.

سوکسیمر (دی مرکاپتوسوکسینیک اسید / DMSA)

سوکسیمر، آنالوگ محلول در آب دی‌مرکاپرول است و مانند آن در مدل‌های حیوانی از مهار القایی توسط فلز بر آنزیم‌های حاوی سولفیدریل جلوگیری کرده و در برابر اثرات کشنده آرسنیک محافظت می‌کند. در انسان‌ها، درمان با سوکسیمر همراه افزایش دفع ادراری سرب و کاهش غلظت خونی سرب است. همچنین ممکن است محتوای جیوه کلیه (عضو هدف نمک‌های غیرآلی جیوه) را کاهش دهد. در ایالات متحده، سوکسیمر تنها برای مصرف خوراکی تجویز می‌شود اما تجویز داخل وریدی با موفقیت در مکان‌های دیگر استفاده شده است. سوکسیمر به سرعت اما با مقادیر متفاوت از راه خوراکی جذب می‌شود. سطوح خونی حداکثر سوکسیمر تقریباً در ۳ ساعت به دست می‌آید. دارو در بدن به آمینواسید سیستئین به نسبت ۱:۱ و ۱:۲ متصل شده و دی سولفیدهای مخلوط را، احتمالاً در کلیه، تشکیل می‌دهد که احتمالاً عناصر فعال شلات‌کننده همین کمپلکس‌ها هستند. اطلاعات تجربی نشان می‌دهد که پروتئین ۲ مقاوم به چند دارو (Mrp2)، یکی از گروه‌های ناقل پروتئین‌های درگیر در دفع سلولی گزنوبیوتیک‌ها، دفع ترکیبات جیوه را که با سوکسیمر تغییر شکل یافته و با یونی‌تیول متصل هستند را تسهیل می‌کند. نیمه عمر حذفی سوکسیمر تغییر شکل‌یافته نزدیک به ۴-۲ ساعت است.

موارد مصرف و سمیت

سوکسیمر در حال حاضر برای درمان کودکان با غلظت خونی سرب بالاتر از ۴۵mcg/dL از سوی FDA تأیید شده است، اما به طور شایعی در بزرگسالان مصرف می‌شود. دوز معمول آن ۱۰mg/kg خوراکی، ۳ بار در روز است. تجویز خوراکی سوکسیمر، قابل مقایسه با EDTA تزریقی در کاهش غلظت خونی سرب است و در درمان بیماران سرپایی که قادر به جذب خوراکی هستند، جایگزین EDTA شده است. با این وجود، با وجود ظرفیت شرح داده شده سوکسیمر و EDTA در افزایش حذف سرب، ارزش آنها در بازگرداندن مسمومیت تثبیت شده سرب یا بهبود پیامد درمانی، نیازمند اثبات از راه آزمایش تصادفی کنترل شده با دارونما است. در مطالعه اخیر در رت‌های جوان مواجهه یافته با سرب دوزهای زیاد سوکسیمر اختلالات اعصاب شناختی ناشی از سرب را کاهش می‌دهد و به‌طور معکوس در گروه کنترل که با سرب مواجهه نداشته و سوکسیمر دریافت کردند. این ماده (سوکسیمر) سبب کاهش کارایی اعصاب شناختی در این حیوانات شود. براساس اثرات محافظتی آن علیه آرسنیک در حیوانات و توانایی آن در به حرکت درآوردن جیوه از کلیه، سوکسیمر همچنین در درمان مسمومیت آرسنیک و جیوه استفاده می‌شود.

سوکسیمر در مطالعات بالینی محدودی به خوبی تحمل شده است. سوکسیمر اثر قابل چشم‌پوشی بر ذخایر کلسیم، آهن و منیزیوم در بدن دارد. سوکسیمر، دفع ادراری روی و مس را به میزان کمی افزایش می‌دهد که وضوح بالینی کمی دارد یا اصلاً وجود ندارد. این تأثیر بر تعادل فلزات با عوارض جانبی آن مرتبط نیست اما اثرات طولانی‌مدتی بر تکامل عصبی دارد. اختلالات گوارشی از جمله بی‌اشتهایی عصبی، تهوع، استفراغ و اسهال، شایع‌ترین اثرات جانبی هستند و در کمتر از ۱۰ درصد بیماران روی می‌دهند. راش‌ها، گاهی اوقات نیازمند قطع درمان بوده و در کمتر از ۵ درصد بیماران گزارش شده‌اند. افزایش خفیف غیر قابل برگشت آمینوترانسفرازهای کبدی در ۱۰-۶ درصد بیماران دیده شده و در بیماران ایزوله، نوتروپنی خفیف تا متوسط گزارش شده است.

ادتات کلسیم دی‌سدیم (اتیلن دی آمین تترااستیک اسید، EDTA)

اتیلن دی‌آمین تترااستیک اسید (شکل ۲-۵۷) شلات‌کننده مؤثر برای بسیاریِ فلزات دو ظرفیتی و سه ظرفیتی در محیط آزمایشگاه است. برای جلوگیری از کاهش بالقوه تهدیدکننده حیات کلسیم، درمان دارویی باید تنها به صورت نمک کلسیم دی‌سدیم (EDTA) تجویز شود.

EDTA نفوذ نسبتاً ضعیفی در غشاهای سلولی دارد و بنابراین یون‌های فلزی خارج سلولی را بسیار مؤثرتر از یون‌های داخل سلولی شلات می‌کند.

خصیصه قطبی بالای EDTA، جذب خوراکی آن را محدود

کرده است. بنابراین، تجویز خوراکی ممکن است، جذب سرب از روده را افزایش دهد. بنابراین، EDTA باید به صورت انفوزیون داخل‌وریدی تجویز شود. در بیماران با عملکرد کلیوی طبیعی، EDTA به سرعت با فیلتراسیون گلومرولی ترشح می‌شود، به طوری که ۵۰٪ دوز تزریقی طی یک ساعت در ادرار یافت می‌شود. EDTA، سرب را از بافت‌های‌نرم به حرکت در می‌آورد و سبب افزایش قابل‌توجه دفع ادراری سرب و سپس کاهش غلظت خونی سرب می‌شود. در بیماران با کلیه ناکارآمد، دفع دارو و اثرات آن در به حرکت در آوردن فلز، ممکن است به تعویق بیفتد.

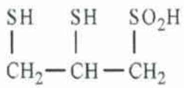
موارد مصرف و سمیت

ادتات کلسیم دی‌سدیم بیشتر برای شلات‌کردن سرب به کار گرفته می‌شود، اما ممکن است در مسمومیت با روی، منگنز و رادیونوکلئوتیدهای سنگین مشخصی نیز مفید باشد. یک مطالعه دوسوکور آینده نگر، کنترل شده با پلاسبو که درمورد ادتات دی سدیم (نه ادتات کلسیم دی سدیم) انجام شده یک کاهش معنی داری را در مشکلات قلبی و عروقی در گروهی که دیابتی بوده و تاریخچه انفارکتوس میوکارداشتند نشان داد. مطالعات بیشتر جهت بررسی بیشتر یافته و ارزیابی بهتر مکانیسم‌های درگیر صورت پذیرفته و نتایج فوق را تأیید می‌کند.

از آنجایی که دارو فلزات ترشح شده در ادرار را به حرکت در می‌آورد، دارو در بیماران آنوریک منع مصرف نسبی دارد. در بعضی مواقع، مصرف دوزهای کم EDTA همراه با همودیالیز با جریان زیاد یا هموفیلتراسیون توضیح داده شده است. عوارض کلیوی EDTA، گزارش شده است، اما در بسیاری موارد، با حفظ جریان ادرار کافی، پرهیز از دوز اضافی، و محدودیت دوره درمانی به ۵ روز یا کمتر، می‌توان از آن جلوگیری کرد. EDTA ممکن است سبب کاهش موقتی روی شود که از نظر بالینی پرعارضه نیست. آنالوگ‌های EDTA، نمک‌های کلسیم و روی، دی‌سدیم DTPA، پنتات، برای رفع ("decorporation") اورانیوم و رادیوایزوتوپ‌های ترانس اورانیک مشخصی به‌کار رفته است و در سال ۲۰۰۴ از سوی FDA برای درمان آلودگی با پلوتونیوم، آمریسیدم و کوریوم، به اثبات رسید.

یونی‌تیول (دی‌مرکاپتوپروپان سولفیک اسید، DMPS)

یونی‌تیول، عامل شلات‌کننده دی‌مرکاپتو است که آنالوگ محلول در آب دی‌مرکاپرول است، از سال ۱۹۵۸ در روسیه و سایر کشور جماهیر شوروی و از سال ۱۹۷۶ در آلمان در دسترس است. از سال ۱۹۹۹ در ایالات متحده به طور قانونی از طرف داروسازان در دسترس قرار گرفته است. یونی‌تیول می‌تواند به صورت خوراکی و داخل وریدی تجویز شود. فراهمی‌زیستی روش خوراکی نزدیک به ۵۰ درصد با حداکثر سطح خونی در عرض ۴ ساعت است. بیش از ۸۰ درصد یک دوز تزریقی، به خصوص به حالت سولفیدهای DMPS حلقوی، از راه ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر حذفی کل یونی‌تول (داروی مادر و محصولات بیوترانسفورماسیون آن) تقریباً ۲۰ ساعت است. یونی‌تیول، اثرات محافظتی علیه اثر سمی جیوه و آرسنیک در مدل‌های حیوانی، نشان می‌دهد و دفع جیوه آرسنیک و سرب را در انسان افزایش می‌دهد. مطالعات حیوانی و تعداد کمی مطالعات موردی معتقدند که یونی‌تیول ممکن است در درمان مسمومیت با ترکیبات بیسموت هم سودمند باشد.



Unithiol

موارد مصرف و سمیت

یونی‌تیول، هیچ اندیکاسیون پذیرفته شده‌ای از FDA ندارد، اما مطالعات تجربی و پروفایل فارماکولوژیک و فارماکودینامیک آن، نشان می‌دهد که یونی تیول داخل وریدی، نسبت به دی‌مرکاپرول داخل عضلانی و سوکسیمر خوراکی در شروع درمان مسمومیت حاد با جیوه یا آرسنیک غیرآلی، مزایایی دارد. فرآورده‌های آلی یونی‌تیول (نزدیک به ۵۰mg/mL در آب استریل) را می‌توان در دوز ۳-۵mg/kg هر ۴ ساعت با انفوزیون آهسته داخل وریدی طی ۲۰ دقیقه تجویز نمود. اگر طی چند روز بعد از درمان، وضعیت قلبی عروقی و گوارشی بیمار تثبیت شد، ممکن است بتوان درمان را به تجویز خوراکی ۴-۸mg/kg هر ۶-۸ ساعت تغییر داد. یون تیول خوراکی ممکن است به عنوان مکمل سوکسیمر خوراکی در درمان مسمومیت با سرب تجویز شود.

یونی‌تیول در مجموع دارای اثر جانبی کمی است (کمتر از ۴ درصد). واکنش‌های درماتولوژیک خود محدود شونده (اگزانتم‌های دارویی یا کهیر) شایع‌ترین اثر جانبی گزارش شده است، اگرچه موارد ایزوله‌ای از واکنش‌های آلرژیک وسیع شامل اریتم مولتی‌فرم و سندرم استیونس ـ جانسون گزارش شده است. به علت انفوزیون داخل وریدی سریع، ممکن است اتساع عروق و

افت فشارخون ایجاد شود، بنابراین باید یونی‌تیول به آهستگی در فواصل ۲۰-۱۵ دقیقه‌ای تجویز شود.

پنی‌سیلامین (D- دی متیل سیستئین)

پنی‌سیلامین (شکل ۳-۵۷) یک کریستال سفید، محلول در آب، مشتق از پنی‌سیلین است. D ـ پنی‌سیلامین نسبت به ایزومر L، عوارض کمتری دارد و بنابراین برای درمان ترجیح داده می‌شود. پنی‌سیلامین به سرعت از روده جذب می‌شود و به تجزیه متابولیک مقاوم است.

موارد مصرف و سمیت

عمده‌ترین مصرف پنی‌سیلامین، درمان مسمومیت با مس یا جلوگیری از تجمع مس، مثلاً در بیماری ویلسون (تجزیه هپاتولنتیکولار) است. همچنین گاهی در درمان آرتریت روماتوئید شدید (فصل ۳۶ را ببینید) استفاده می‌شود. توانایی آن در افزایش دفع ادراری سرب و جیوه، گاهی در درمان سرپایی مسمومیت با این فلزات استفاده می‌شود، اما سوکسیمر، با ظرفیت بالاتر به حرکت درآورندگی فلزات و پروفایل اثرات جانبی کمتر، بیشتر به جای پنی‌سیلامین برای این هدف، جایگزین شده است.

عوارض جانبی در بیش از یک‌سوم بیماران مصرف‌کننده پنی‌سیلامین دیده شده است. واکنش‌های افزایش حساسیت شامل راش، خارش، تب دارویی است و دارو را باید با احتیاط زیاد حداقل در بیماران با سابقه آلرژی به پنی‌سیلین، مصرف نمود (یا به‌کلی تجویز نشود). عوارض کلیوی به همراه پروتئینوری نیز گزارش شده است و مصرف درازمدت دارو ممکن است سبب نارسایی کلیه شود. پان‌سیتوپنی همراه با مصرف طولانی‌مدت داروها گزارش شده است. کمبود پیریدوکسین، عارضه شایع اشکال دیگر دارو است، اما به‌ندرت همراه با فرم D دیده می‌شود. مشتق استیله، N- استیل پنی‌سیلامین، به‌طور تجربی در مسمومیت جیوه استفاده شده است و ممکن است ظرفیت بالاتری از به‌حرکت درآوردن فلز داشته باشد که البته در بازار موجود نیست.

دفروکسامین

دفروکسامین از استرپتومایسیس پیلوسوس گرفته می‌شود. دفروکسامین با تمایل زیادی به آهن متصل می‌شود (شکل ۳-۵۷)، اما با سایر فلزات ضروری کمیاب اتصالی ضعیفی دارد. بنابراین، در رقابت با اتصال سست آهن در پروتئین‌های حامل آهن (هموسیدرین و فریتین) پیروز است، هرچند در رقابت با آهن شلات‌کننده به طور بیولوژیک، مانند سیتوکروم‌های میکروزومی یا میتوکندریایی و هموپروتئین‌ها، شکست می‌خورد. در نتیجه، شلات‌کننده تزریقی/ انتخابی در درمان مسمومیت با آهن است (فصول ۳۳ و ۵۸ را ببینید) دفروکسامین همراه با همودیالیز ممکن است در درمان مسمومیت آلومینیوم در نارسایی کلیوی، مفید باشد. دفروکسامین در تجویز خوراکی جذب ضعیفی دارد و ممکن است جذب آهن را وقتی خوراکی مصرف می‌شود، افزایش دهد. دفروکسامین باید داخل عضلانی یا ترجیحاً داخل وریدی، تجویز شود. به نظر می‌رسد متابولیزه می‌شود، اما مسیر آن مشخص نیست. کمپلکس آهن ـ شلات‌کننده از ادرار دفع می‌شود و غالباً ادرار به رنگ نارنجی ـ قرمز در می‌آید.

تجویز سریع داخل وریدی ممکن است سبب افت فشارخون شود. پاسخ‌های جانبی ایدیوسنکراتیک مانند برافروختگی، ناراحتی شکمی، و راش دیده می‌شود. عوارض ریوی (مانند سندرم زجر تنفسی حاد)، در بعضی بیماران که تحت انفوزیون دفروکسامین به مدت بیشتر از ۲۴ ساعت بوده‌اند، گزارش شده است. عوارض عصبی و استعداد افزایش یافته به عفونت‌ها (مانند یرسینیا انتروکولیتیکا) بعد از مصرف طولانی مدت در اختلالات ناشی از افزایش بار آهن (مانند تالاسمی ماژور) بروز کرده است.

دفراسیروکس

دفر اسیروکس شلات‌کننده سه دندانه‌ای با میل ترکیبی بالا به آهن و میل ترکیبی پایین به سایر فلزات مانند روی و مس است. از راه خوراکی فعال است و به خوبی جذب می‌شود. در جریان خون به آهن متصل می‌شود و کمپلکس آنها در صفرا دفع می‌شود. دفراسیروکس در سال ۲۰۰۵ از سوی FDA برای درمان خوراکی افزایش بار آهن ایجاد شده با ترانسفوزیون (مشکل درمان در تالاسمی و سندرم میلودیسپلاستیک) تأیید شده است. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که مصرف طولانی‌مدت روزانه به‌خوبی تحمل می‌شود و عوارض جانبی آن شامل اختلالات متوسط و ملایم گوارشی (در کمتر از ۱۵٪ بیماران) و راش پوستی (تقریباً در ۵ درصد بیماران) می‌باشد.

آبی پروسی (هگزاسیانوفرات فریک)[1]

هگزاسیانوفرات فریک (آبی‌پروس[2] غیر محلول) یک ترکیب

1- Ferric Hexacyanoferrate
2- Prussian blue

بلورین هیدراته است که اتم‌های Fe^{2+} و Fe^{3+} به همراه گروه‌های سیانید در ساختار شبکه‌ای معکبی در آن قرار دارند. اگرچه به عنوان رنگدانه آبی تیره نزدیک ۳۰۰ سال است که استفاده می‌شود، تنها ۳ دهه قبل، توانایی شلات‌کنندگی دارویی آن شناخته شده است. این شلات‌کننده با تعویض یون و سپس با به دام انداختن یا جذب مکانیکی میل ترکیبی زیادی برای کاتیون‌های تک ظرفیتی به خصوص سدیم و تالیم، نشان می‌دهد. استفاده از آبی‌پروس به عنوان یک داروی خوراکی غیرمحلول، باعث حداقل جذب گوارشی می‌شود (کمتر از ۱ درصد) چرا که کمپلکس‌های که این دارو با سدیم یا تالیوم تشکیل می‌دهد، غیرقابل جذب است. تجویز خوراکی شلات‌کننده، جذب روده‌ای را کاهش می‌دهد یا با چرخه روده‌ای کبدی و روده‌ای این کاتیون‌ها تداخل می‌کند، بنابراین دفع آنها از مدفوع سرعت می‌یابد. در مطالعات بالینی، مصرف آبی‌پروسی همراه با کاهش نیمه عمر بیولوژیک (مانند احتباس در محیط بدن) رادیواکتیو سدیم و تالیم بوده است.

موارد مصرف و سمیت

در سال ۲۰۰۳، FDA آبی‌پروسی را برای درمان آلودگی با رادیواکتیو سدیم (^{137}Cs) و مسمومیت با نمک‌های تالیوم، تأیید کرد تأیید به علت گستردگی بالقوه آلودگی‌های انسانی با رادیواکتیو سدیم ایجاد شده در مصرف تروریست‌ها از سلاح‌های پخش رادیواکتیو (بمب کثیف) تسریع یافت. دارو بخشی از استراتژی ملی ذخیره دارو و مواد پزشکی از سوی CDC است.

http://www.bt.cdc.gov/stockpile/mayterial

توجه: اگرچه شکل محلول آبی‌پروس، مانند پتاسیم فریک هگزاسیانوفرات، ممکن است کارآیی بهتری در مسمومیت تالیوم داشته باشد، تنها شکل نامحلول امروزه به عنوان دارو در دسترس است.

به دنبال تماس با ^{137}Cs و نمک‌های تالیوم، دوز مورد استفاده در بزرگسالان ۳ گرم به صورت خوراکی ۳ بار در روز تأیید شده. دوز مورد استفاده کودکان (۱۲-۲ سال) ۱ گرم به صورت خوراکی ۳ بار در روز است. پایش متوالی رادیواکتیویته ادرار و مدفوع (^{137}Cs) و غلظت تالیوم ادراری می‌تواند طول درمان مورد نیاز را تعیین کند. درمان حمایتی برای بیماری پرتوتابی احتمالی (^{137}Cs) یا مسمومیت تالیوم سیستمیک باید در صورت نیاز، در نظر گرفته شود.

آبی‌پروسی دارای اثرات جانبی واضحی نیست. یبوست، ممکن است در بعضی افراد رخ دهد که باید با مسهل یا افزایش فیبر رژیم غذایی درمان شود.

پاسخ مطالعه مورد

این سناریو به سمیت حاد با سرب شبیه بوده و می‌توان به سمیت با این ماده مشکوک شد. رنگ‌آمیزی با رنگ‌های حاوی سرب معمولاً برای رنگ کردن و پوشش دادن ضد خوردگی بر روی آهن و ساختارهای فلزی استفاده می‌شود و خرد کردن و مشتعل کردن‌این ابزار فلزی می‌تواند سبب مواجهه با دوزهای بسیار زیاد سرب به صورت استنشاقی و گرد و غبار حاصل از آن شود. اندازه‌گیری غلظت سرب موجوددر خون یک نکته کلیدی تشخیصی است. در صورت بالا بودن غلظت سرب موجود در خون درمان اولیه می‌تواند جداکردن بیمار از محیط کار باشد، تا سطح خونی رسوب کاهش یافته و علائم برطرف شود. در صورتی‌که غلظت خونی سرب بیش از ۸۰mcg/dL (نزدیک به ۴μmol/L) باشد درمان با عوامل شلات‌کننده نظیر سوکسیمر خوراکی و دی‌سدیم کلیسم ادتات تزریقی بایستی آغاز شود. به محض بازگشت از کار حمایت‌های صحیح تنفسی بسیار ضروری است.

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic Name	Available As
Deferasirox	Exjade
Deferoxamine	Generic, Desferal
Dimercaprol	BAL in Oil
Edetate calcium [calcium EDTA]	Calcium Disodium Versenate
Penicillamine	Cuprimine, Depen
Pentetate Calcium Trisodium ([calcium DTPA] and Pentetate Zinc Trisodium [zinc DTPA])	Generic
Prussian Blue	Radiogardase
Succimer	Chemet
Unithiol	Dimaval

فصل

۵۸ معالجه بیماران دچار مسمومیت

مطالعه مورد

زنی ۶۲ ساله با سابقهٔ افسردگی بیحال در آپارتمانش پیدا می‌شود. روی میز کنار تخت وی یک شیشه خالی بوپروپیون وجود دارد. در بخش اورژانس، بیمار به تحریکات کلامی و دردناک پاسخ نمی‌دهد. وی تشنج‌های ژنرالیزه کوتاه داشته که با قطع تنفس دنبال می‌شود. پزشک اورژانس لوله‌گذاری داخل تراشه انجام داده و دارویی را به صورت داخل وریدی تجویز کرده و به دنبال آن ماده دیگری از راه لوله بینی معدی را تجویز می‌نماید. بیمار برای ادامه مراقبت حمایتی در بخش مراقبت‌های ویژه پذیرفته شده و فردا صبح به هوش می‌آید. چه دارویی به صورت داخل وریدی باید برای پیشگیری از تشنجات بیشتر مورد استفاده قرار گیرد؟ چه ماده‌ای به طور متداول برای جذب داروهایی که هنوز در دستگاه گوارش حضور دارند، به‌کار می‌رود؟

سالانه بیش از یک میلیون نفر در ایالات متحده دچار مسمومیت حاد می‌شوند، اگرچه تنها تعداد کمی از آنها کشنده می‌باشند. بیشتر مرگ‌ها به علت مصرف زیاد عمدی دارو به قصد خودکشی در افراد مسن یا بزرگسالان است. مرگ دوران کودکی به علت مصرف تصادفی دارو یا ماده سمی خانگی، به طور مشخصی در ۴۰ سال گذشته به علت بسته‌بندی ایمن و آموزش‌های پیشگیری از مسمومیت، کاهش یافته است.

حتی با تماس خطرناک، اگر قربانی به سرعت مورد توجه پزشکی و درمان‌های حمایتی خوب قرار گیرد، مسمومیت به ندرت کشنده است. معالجه دقیق نارسایی تنفسی، افت فشارخون، تشنج، و اختلالات تنظیم دما، موجب بهبود طول عمر بیمارانی می‌شود که زنده به بیمارستان می‌رسند.

این فصل، اصول اولیه مسمومیت، درمان اولیه و درمان اختصاصی مسمومیت شامل روش‌های افزایش حذف دارو و سم را مرور می‌کند.

■ کینتیک و دینامیک سموم

واژه **کینتیک سموم**[1] به جذب، توزیع، دفع و متابولیسم سموم، دوز سمی عوامل درمانی و متابولیت‌های آنها اشاره دارد. واژه **دینامیک سموم**[2] برای اشاره به اثرات جراحتی این مواد بر عملکرد حیاتی، استفاده می‌شود. اگرچه شباهت‌های زیادی بین فارماکوکینتیک و توکسوکینتیک بیشتر مواد وجود دارد، اما در این میان تفاوت‌های مهمی وجود دارد. توجه یکسانی به فارماکودینامیک و توکسودینامیک نیز اعمال می‌شود.

جنبه‌های خاص کینتیک سموم

حجم توزیع

حجم توزیع (V_d) به صورت حجم ظاهری که یک ماده در آن پخش می‌شود، تعریف می‌شود (فصل ۳ را ببینید). زیادبودن V_d حاکی از این است که دارو به سرعت در معرض اقدامات تصفیه‌کننده خون مانند همودیالیز، قرار نمی‌گیرد. داروهایی با V_d بالا (بیشتر از ۵L/kg) شامل موارد زیر هستند: ضدافسردگی‌ها، آنتی‌سایکوتیک‌ها، ضدمالاریاها، اپیوئیدها، پروپرانولول و وراپامیل. داروهایی که حجم توزیع نسبتاً کوچکی دارند (V_d کمتر از ۱L/kg) شامل سالیسیلات، اتانول، فنوباربیتال، لیتیوم، والپروئیک اسید و فنی‌توئین هستند (جدول ۱-۳ را ببینید).

1- Toxicokinetics
2- Toxicodynomis

کلیرانس

کلیرانس، میزانی از حجم پلاسما است که در واحد زمان از دارو پاک می‌شود (فصل ۳ را ببینید). کلیرانس تام، بیشتر داروها جمع کلیرانس‌ها از طریق دفع کلیوی و متابولیسم کبدی است. در برنامه سم‌زدایی مهم است، سهم هر عضو را در کلیرانس تام بدانیم. برای مثال، اگر ۹۵٪ دارو به وسیله متابولیسم کبدی پاک شود و تنها ۵٪ توسط دفع کلیوی پاک گردد، حتی افزایش چشمگیر غلظت ادراری، اثر کوچکی بر حذف کلی خواهد داشت.

مصرف دوز بیش از حد دارو می‌تواند فرآیند فارماکوکینتیک را تغییر دهد. این موضوع را زمانی که کینتیک در مورد بیمار مسموم اعمال می‌شود، باید در نظر داشت. برای مثال، زمان حل‌شدن قرص‌ها یا زمان تخلیه معده ممکن است کاهش یابد. بنابراین جذب و اثرات سمی حداکثر به تأخیر می‌افتد. داروها ممکن است سد اپی‌تلیالی مسیر گوارشی را دچار جراحت کنند و بنابراین جذب افزایش می‌یابد. اگر ظرفیت کبد جهت متابولیسم دارو افزایش یابد، اثر گذر اول کاهش یافته بخش اعظم دارو به جریان خون تحویل داده می‌شود. با افزایش چشمگیر غلظت دارو در خون، ظرفیت پروتئین متصل شونده، ممکن است افزایش یابد، در نتیجه بخش آزاد دارو افزایش می‌یابد و اثرات سمی بیشتر می‌شود. در دوز طبیعی، بیشتر داروها با میزانی متناسب با غلظت پلاسمایی حذف می‌شوند (کینتیک درجه اول). اگر غلظت پلاسمایی خیلی بالا باشد و متابولیسم طبیعی اشباع باشد، میزان حذف ممکن است ثابت شود (کینتیک درجه صفر). این تغییر در کینتیک ممکن است به طور واضحی، نیمه عمر ظاهری سرم را طولانی کند و عوارض را افزایش دهد.

جنبه‌های خاص دینامیک سموم

اصول کلی دوز پاسخ که در فصل ۲ توضیح داده شد، در تخمین شدت مسمومیت اهمیت دارد. وقتی داده‌های کمی دوز پاسخ در نظر گرفته می‌شود، شاخص درمانی و هم‌پوشانی منحنی‌های پاسخ درمانی و سمی باید مدنظر باشد. برای مثال، دو دارو ممکن است شاخص درمانی یکسانی داشته باشند، اما اگر شیب منحنی‌های دوز پاسخ آنها متفاوت باشد، میزان دوز ایمنی نابرابر خواهند داشت. برای بعضی داروها، مانند آرام‌بخش ـ خواب‌آور، اثر سمی عمده به صورت گسترش فعالیت درمانی مستقیم است که به صورت منحنی دوز ـ پاسخ درجه‌بندی شده آنها نشان داده می‌شود (شکل ۱–۲۲). در حالتی که منحنی دوز ـ پاسخ دارو خطی است (داروی A)، اثرات کشنده ممکن است با استفاده از ۱۰ برابر دوز طبیعی رخ دهد. در مقابل، دارویی که منحنی آن به کفه می‌رسد (داروی B) ممکن است با ۱۰۰ برابر دوز طبیعی هم کشنده نباشد.

برای بیشتر داروها، حداقل بخشی از اثر سمی ممکن است کاملاً متفاوت از عمل درمانی باشد. برای مثال، در مسمومیت با داروهایی که اثرات آتروپین مانند دارند (مانند ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای)، تعریق کاهش خواهد یافت و دفع گرما مشکل‌تر می‌شود. در مسمومیت با ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای، ممکن است فعالیت عضلانی یا تشنج افزایش یابد؛ بنابراین محصولات گرمایی بدن افزایش می‌یابد و تب کشنده ممکن است ایجاد شود. افزایش مصرف دوز داروهایی که سیستم قلبی عروقی را تضعیف می‌کنند، مانند مسدودکننده‌های β یا مسدودکننده‌های کانال کلسیم، می‌توانند نه تنها عملکرد قلبی را تغییر دهند بلکه تمام عملکردهایی که وابسته به جریان خون است را نیز تغییر دهند که شامل حذف کلیوی و کبدی سموم و هر داروی دیگری که مصرف شود، است.

■ روش برخورد با بیمار مسموم

چگونه بیمار مسموم می‌میرد؟

درک مکانیسم معمول مرگ به علت مسمومیت، می‌تواند به پزشک برای درمان مؤثر بیمار کمک کند. بیشتر سموم، سیستم عصبی مرکزی (CNS) را تضعیف می‌کنند، درنتیجه باعث کاهش هوشیاری[1] یا کما می‌شوند. بیماران کمایی، مکرراً رفلکس‌های حمایتی مسیر هوایی و انجام تنفس را از دست می‌دهند. بنابراین، ممکن است به‌علت انسداد مسیر هوایی توسط زبان شل شده، آسپیراسیون محتویات معده به داخل مجرای نایی برونشی یا به‌علت توقف تنفس بمیرند. این عوامل، بسیار معمول مرگ به علت مصرف دوز بیش‌ازحد نارکوتیک‌ها و داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور (مانند باربیتورات‌ها و الکل) است.

عوارض قلبی ـ عروقی مکرراً در مسمومیت مشاهده می‌شود. افت فشارخون ممکن است به علت تضعیف قدرت انقباض قلبی؛ هیپوولمی به علت اسهال، استفراغ یا از دست‌دادن مایعات؛ کلاپس عروق محیطی به علت مسدود شدن واسطه‌های آلفا آدرنورسپتور تون عروقی؛ یا آریتمی‌های قلبی، ایجاد شود. هیپوترمی یا هیپرترمی به علت تماس یا اثرات اختلال تنظیم حرارت بسیاری از داروها، می‌تواند سبب افت فشارخون شود. آریتمی‌های کشنده مانند تاکی‌کاردی بطنی و

1- Obtundation

فیبریلاسیون می‌تواند در اثر مصرف بیش از حد بیشتر داروهای فعال‌کننده قلب مانند افدرین، آمفتامین‌ها، کوکایین، دیژیتال، تئوفیلین؛ و داروهایی که معمولاً مؤثر بر قلب در نظر گرفته نمی‌شوند، مانند ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، آنتی‌هیستامین‌ها، و بعضی آنالوگ‌های اوپیوئید، ایجاد شود.

هیپوکسی سلولی ممکن است طی مسمومیت با سیانید، هیدروژن سولفید، کربن مونواکسید و سایر سمومی که با انتقال یا مصرف اکسیژن تداخل دارند، باوجود تهویه کافی و مصرف اکسیژن، ایجاد شود. در این بیماران ممکن است سیانوتیک نباشند اما هیپوکسی سلولی شاهدی بر ایجاد تاکی‌کاردی، افت فشارخون، اسیدوز لاکتیک شدید و علایم ایسکمی در ECG است.

تشنج، افزایش فعالیت و یا سختی عضلانی ممکن است سبب مرگ شود. تشنج‌ها ممکن است سبب موارد زیر شوند: آسپیراسیون ریوی، هیپوکسی و آسیب مغزی، هیپوترمی که ممکن است به علت افزایش فعالیت دایم عضلانی باشد و می‌تواند سبب تخریب عضله و میوگلوبینوری، نارسایی کلیوی، اسیدوز لاکتیک و هیپوکالمی شود. داروها و سمومی که اغلب سبب تشنج می‌شوند، شامل این موارد است: ضدافسردگی‌ها، ایزونیازید (INH)، دیفن‌هیدرامین، کوکائین و آمفتامین‌ها.

آسیب سایر اعضاء ممکن است بعد از مسمومیت رخ بدهد و اغلب شروع تأخیری دارد. پاراکوات به بافت ریه حمله می‌کند و سبب فیبروز ریوی چند روز بعد از مصرف آن می‌شود. نکروز وسیع کبدی به علت مسمومیت با استامینوفن یا قارچ‌های خاص، سبب انسفالوپاتی کبدی و مرگ طی ۷۲-۴۸ ساعت یا طولانی‌تر بعد از مصرف می‌شود.

سرانجام، بعضی بیماران قبل از بستری در بیمارستان می‌میرند زیرا اثرات رفتاری داروی مصرف‌شده سبب آسیب تروماتیک می‌شود. مسمومیت با الکل و سایر داروهای آرامش‌بخش ـ خواب‌آور، عامل دخیل شایع در تصادفات وسایل نقلیه موتوری می‌باشد. بیمار تحت‌تأثیر توهم‌زاها مثل فن‌سیکلیدین (PCP) یا دی‌اتیل‌آمید اسید لیسرژیک (LSD)، ممکن است هنگام نزاع یا سقوط از ارتفاع دچار ضربه شدیدی شود.

درمان اولیه بیمار مسموم

کنترل اولیه بیمار دچار کما، تشنج یا دچار تغییر وضعیت ذهنی، باید بدون توجه به سم مسئول به طور یکسان انجام گیرد. تلاش برای تشخیص سم خاص، تنها اقدامات حمایتی که اساس درمان مسمومیت (ABCDها) است را به تأخیر می‌اندازد.

ابتدا **مسیر هوایی** باید از ماده استفراغ کرده یا از هر انسداد دیگری پاک شود و لوله هوایی دهانی یا داخل نایی در صورت نیاز وارد شود. برای بیشتر بیماران، وضعیت ساده خوابیدن به پهلو جهت حرکت زبان شل شده از مسیر هوایی کافی است. **تنفس** باید با مشاهده و اکسی‌متری ارزیابی شود و اگر شکی وجود دارد، گازهای خون شریانی اندازه‌گیری شود. برای بیماران با ناکارآمدی تنفسی باید لوله‌گذاری شوند و تهویه مکانیکی داشته باشند. **جریان خون** باید با پایش مداوم تعداد نبض، فشارخون، برون‌ده ادراری و ارزیابی خونرسانی محیطی ارزیابی گردد. کانولای داخل وریدی باید کار گذاشته شود و برای اندازه‌گیری گلوکز سرم و سایر آزمایش‌های معمول، خونگیری شود.

در این هنگام، بیماری با تغییر وضعیت ذهنی باید مورد تجویز **دکستروز** غلیظ قرار گیرد، مگر آن که آزمون قند خون سریع بر بالین بیمار نشان دهند که بیمار هیپوگلیسمیک نیست. به بزرگسالان داخل وریدی ۲۵g (۵۰ میلی‌لیتر از محلول ۵۰ درصد دکستروز) و کودکان ۰/۵g/kg (۲ml/kg از دکستروز ۲۵ درصد) تجویز می‌شود. بیماران هیپوگلسمیک ممکن است مسموم به نظر برسند و راه سریع و قابل اعتمادی برای افتراق آنها از بیمار مسموم وجود ندارد. بیماران الکلی یا دچار سوءتغذیه باید ۱۰۰ میلی‌گرم تیامین داخل عضلانی و انفوزیون داخل وریدی محلول را برای جلوگیری از سندرم ورنیکه دریافت کنند.

نالوکسان، آنتاگونیست اپیویید، ممکن است با دوز ۰/۴-۲ میلی‌گرم داخل وریدی تجویز شود. نالوکسان تضعیف تنفسی و CNS ناشی از انواع مختلف داروهای اپیویید را (فصل ۳۱ را ببینید) خنثی می‌کند. این داروها ابتدا سبب مرگ به علت تضعیف تنفس می‌شوند؛ بنابراین اگر مسیر هوایی و کمک تنفسی برقرار شده است، نالوکسان ممکن است لازم نباشد. دوزهای بالاتر نالوکسان ممکن است برای بیمارانی که دوز زیادی از پروپوکسیفن، کدئین، و سایر اپیوئیدها را مصرف کرده‌اند، لازم باشد. آنتاگونیست بنزودیازپین، فلومازنیل (فصل ۲۲ را ببینید)، ممکن است در بیماران مشکوک به افزایش مصرف بنزودیازپین با ارزش باشد، اما اگر تاریخچه‌ای از مصرف زیاد ضدافسردگی سه حلقه‌ای یا اختلالات تشنجی وجود دارد، نباید مصرف شود چرا که می‌تواند باعث القاء تشنج در این بیماران شود.

شرح حال و معاینه فیزیکی

هنگامی که مداخلات اولیه اساسی ABCD لحاظ شد، می‌توان ارزیابی جزیی‌تری برای تشخیص اختصاصی شروع کرد که شامل

جمع‌آوری شرح حال موجود و معاینه فیزیکی با جهت‌گیری سم‌شناسی است. علل دیگر کما یا تشنج مانند ترومای سر، منژیت یا ناهنجاری‌های متابولیک باید جستجو شده و درمان گردد. بعضی سندرم‌های توکسیک شایع در ابتدا شرح داده شد.

A. شرح حال

اظهارات شفاهی در مورد میزان و حتی نوع داروی مصرف شده در اورژانس مسمومیت، ممکن است غیر قابل اعتماد باشد، با این وجود از اعضای خانواده، پلیس و پرسنل آتش‌نشانی یا پیراپزشکی در مورد توضیح محیطی که در آن اورژانس مسمومیت رخ داده است باید سوال کرد و باید سرنگ‌ها، شیشه‌های خالی، محصولات دارویی در خانه، یا داروهای OTC را که در مجاورت بیمار احتمالاً مسموم قرار دارند، به اورژانس بیاورند.

B. معاینه فیزیکی

معاینه خلاصه بایستی انجام شود، به خصوص روی بر بخش‌هایی که بیشتر احتمال می‌رود نشانه‌ای از تشخیص سم‌شناسی وجود داشته باشد باید تاکید شود. این موارد شامل علایم حیاتی، دهان و چشم‌ها، پوست، شکم و سیستم عصبی می‌باشند.

۱. علایم حیاتی ــ ارزیابی دقیق علایم حیاتی از فشارخون، نبض، تنفس و درجه حرارت در تمام اورژانس‌های سم‌شناسی ضروری است. افزایش فشارخون و تاکی‌کاردی مشخصه مصرف داروهای آمفتامین‌ها، کوکایین و ضدموسکارینی (آنتی کولینرژیک) است. افت فشارخون و برادی‌کاردی ویژگی‌های افزایش مصرف مسدوکننده‌های کانال کلسیم، بتابلاکرها، کلونیدین و آرام‌بخش‌های خواب‌آور است. افت فشارخون به همراه تاکی‌کاردی با مصرف ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، ترازودون، کوتیاپین، متسع‌کننده‌های عروقی و بتاآگونیست‌ها شایع است. تنفس سریع ویژگی مصرف سالیسیلات، کربن مونواکسید، و سایر سمومی است که اسیدوز متابولیک یا آسفیکسی سلولی تولید می‌کنند. هیپرترمی ممکن است همراه مصرف مقلدهای سمپاتیک، آنتی‌کولینرژیک‌ها، سالیسیلات‌ها و داروهای ایجادکننده تشنج یا سفتی عضلات دیده شود. هیپوترمی می‌تواند به وسیله داروی تضعیف‌کننده CNS به خصوص زمانی که بیمار در معرض هوای سرد باشد، ایجاد گردد.

۲. چشم‌ها ــ چشم‌ها منبع ارزشمندی از نظر اطلاعات سم‌شناسی هستند. تنگ‌شدن مردمک‌ها (میوزیس) مشخصه مصرف اپیوییدها، کلونیدین، فنوتیازین‌ها و مهارکننده‌های کولین استراز (مانند حشره‌کش‌های ارگانوفسفاته)، و کمای عمیق به علت مصرف داروهای آرام‌بخش است. اتساع مردمک‌ها و میدریازیس همراه مصرف آمفتامین‌ها، کوکایین، LSD، و آتروپین و سایر داروهای آنتی‌کولینرژیک شایع است. نیستاگموس افقی ویژگی مسمومیت با فنی‌توئین، الکل، باربیتورات‌ها و سایر داروهای آرام‌بخش است. وجود نیستاگموس افقی و عمودی به طور مشخصی مطرح‌کننده مسمومیت با فن‌سیکلیدین است. پتوزیس و افتالموپلژی از ویژگی‌های بوتولیسم است.

۳. دهان ــ دهان ممکن است علامت‌هایی از سوختگی به علت مواد سوزاننده، یا دوره مربوط به استنشاق دود را نشان دهد. بوهای مشخصه الکل، حلال‌های هیدروکربن یا آمونیاک ممکن مورد توجه قرار گیرد. مسمومیت به واسطه سیانید را برخی معاینه‌کنندگان به صورت بوی شبیه بادام تلخ تشخیص می‌دهند.

۴. پوست ــ اغلب پوست برافروخته، گرم و خشک در مسمومیت با آتروپین و سایر آنتی‌موسکارین‌ها، بروز می‌یابد. تعریق بیش از حد به همراه مصرف ارگانوفسفات‌ها، نیکوتین و داروهای مقلد سمپاتیک رخ می‌دهد. سیانوز ممکن است به علت هیپوکسمی یا مت‌هموگلوبینمی ایجاد گردد. زردی مطرح‌کننده نکروز کبدی به علت استامینوفن یا مسمومیت با قارچ آمانیتا فالوییدس است.

۵. شکم ــ معاینه شکمی، ایلئوس را آشکار می‌سازد که ویژگی معمول مسمومیت با آنتی‌موسکارین، اپیویید و داروهای آرام‌بخش است. صداهای روده بیش فعال، کرامپ شکمی، و اسهال در مسمومیت با ارگانوفسفات‌ها، آهن، آرسنیک، تئوفیلین، آمانیتافالوییدوس و آمانیتاموسکاریا شایع است.

۶. دستگاه عصبی ــ معاینه دقیق عصبی، ضروری است. تشنج‌های کانونی یا نقایص حرکتی بیشتر مطرح‌کننده ضایعه ساختاری (مانند خونریزی داخل جمجمه‌ای به علت تروما) است تا انسفالوپاتی توکسیک یا متابولیک. نیستاگموس، دیس‌آرتری و آتاکسی در مسمومیت با فنی‌توپین، کاربامازپین و الکل و سایر آرام‌بخش‌ها معمول هستند. پرش و فعالیت بیش از حد عضلانی به همراه مصرف آتروپین و سایر عوامل آنتی‌کولینرژیک، و کوکایین و سایر داروهای مقلد سمپاتیک شایع است. سختی

عضلانی می‌تواند به علت هالوپریدول و سایر عوامل ضد سایکوز، و استریکنین یا کزاز ایجاد شود. هیپرتونیسیته ژنرالیزه عضلات و کلونوس اندام تحتانی علایم بارز سندرم سروتونین هستند. تشنج‌ها اغلب به علت مصرف بیش از حد ضدافسردگی‌ها (به خصوص ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و بوپروپیون [مانند مطالعه موردی فصل])، کوکایین، آمفتامین‌ها، تئوفیلین، ایزونیازید و دیفن‌هیدرامین ایجاد می‌شود. کمای شل در غیاب رفلکس‌ها و حتی یک الکتروانسفالوگرام ایزوالکتیو، ممکن است در کمای عمیق ناشی از مسمومیت با داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور یا سایر تضعیف‌کننده‌های CNS دیده شود و شاید با مرگ مغزی اشتباه شود.

اقدامات آزمایشگاهی و تصویربرداری

A. گازهای خون شریانی

کاهش تهویه منجر به افزایش PCO_2 (هیپرکاپنی) و کاهش PO_2 (هیپوکسی) می‌شود. فشار اکسیژن ممکن است در جریان پنومونی آسپیراسیون یا ادم ریوی وابسته به دارو، نیز کاهش یابد. اکسیژناسیون ضعیف بافتی ناشی از هیپوکسی، افت فشارخون، یا مسمومیت با سیانید، منجر به اسیدوز متابولیک می‌شود. فشار O_2 تنها اکسیژن محلول در پلاسما را می‌سنجد و کاری به محتویات اکسیژن تام خون یا اشباع اکسی‌هموگلوبین ندارد و ممکن است در بیمار با مسمومیت شدید کربن، طبیعی به نظر برسد. پالس اکسی‌متری نیز ممکن است نتایج طبیعی کاذب در مسمومیت با کربن مونواکسید ارائه دهد.

B. الکترولیت‌ها

سدیم، پتاسیم، کلرید و بی‌کربنات باید اندازه‌گیری شوند. سپس آنیون گپ به وسیله کم‌کردن آنیون‌های اندازه‌گیری شده از کاتیون‌ها محاسبه می‌شود:

$$\text{آنیون گپ} = (Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$$

به طور طبیعی مجموع کاتیون‌ها از مجموع آنیون‌ها، بالاتر از ۱۲–۱۶mEq/L (یا ۱۲–۸ میلی‌اکی‌والان در لیتر اگر فرمولی که برای تخمین آنیون گپ به‌کار می‌رود سطح پتاسیم را حذف نماید.) نمی‌شود. فاز آنیونی بزرگ‌تر از حد انتظار به وسیله حضور آنیون‌های اندازه‌گیری نشده (لاکتات و غیره) به همراه اسیدوز متابولیک ایجاد می‌گردد. این حالت ممکن است در شرایط متعددی رخ دهد، مانند دیابت کتواسیدوز، نارسایی کلیه، یا اسیدوز لاکتیک القا شده با شوک. داروهایی که ممکن است اسیدوز

جدول ۱–۵۸ مثال‌های اسیدوز با آنیون گپ القا شده توسط دارو

نوع افزایش آنیون گپ	عوامل
متابولیت‌های اسید آلی	متانول، اتیلن گلیکول، دی‌اتیلن گلیکول
اسیدوز لاکتیک	سیانید، کربن مونواکسید، ایبوپروفن، ایزونیازید، مت‌فورمین، سالیسیلات‌ها، والپروئیک اسید، هر نوع تشنج، وابسته به دارو، هایپوکسی یا افت فشارخون

نکته: فاصله آنیونی طبیعی از این رابطه حساب می‌شود.

$(Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-) = ۱۲–۱۶mEq/L$

$(Na^+) - (HCO_3^- + Cl^-) = ۸–۱۲mEq/L$

متابولیک با افزایش آنیون گپ را ایجاد کنند (جدول ۱–۵۸) شامل موارد زیر می‌باشند: آسپیرین، مت‌فورمین، متانول، اتیلن گلیکول، ایزونیازید و آهن.

تغییر در سطح پتاسیم سرم خطرناک است، زیرا ممکن است سبب آریتمی قلبی شود. داروهایی که ممکن است سبب هیپرکالمی با وجود کارکرد طبیعی کلیه شوند، شامل این موارد می‌باشند: پتاسیم، مسدودکننده‌های بتا، گلیکوزیدهای دیژیتال، دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم و فلورید. داروهایی که با هیپوکالمی همراهند شامل باریوم، بتاآگونیست‌ها، کافئین، تئوفیلین، و تیازید و دیورتیک‌های قوس هستند.

C. آزمون‌های عملکرد کلیه

بعضی از سموم، اثرات سمی کلیوی مستقیمی دارند. در موارد دیگر، نارسایی کلیه به علت شوک یا میوگلوبینوری است. سطوح نیتروژن اوره خون و کراتینین باید اندازه‌گیری شود. آنالیز ادرار باید صورت گیرد. کراتین کیناز (CK) و میوگلوبین سرم اگر در ادرار بالا باشد، مطرح‌کننده نکروز ماهیچه به علت تشنج یا سختی عضلانی است. کریستال‌های اگزالات در ادرار، مسمومیت با اتیلن گلیکول را مطرح می‌کند.

D. اسمولالیته سرم

اسمولالیته سرم محاسبه شده بیشتر وابسته به سدیم و گلوکز سرم و نیتروژن اوره خون است و از فرمول زیر قابل تخمین است:

$$۲ \times Na^+ \ (mEq/L) + \frac{\text{گلوکز}\ (mg/dL)}{۱۸} + \frac{BUN(mg/dL)}{۳}$$

این میزان محاسبه شده به طور طبیعی ۲۹۰–۲۸۰ میلی اسمول در لیتر است. اتانول و سایر الکل‌ها ممکن است به‌طور واضحی در اسمولالیته اندازه‌گیری شده سرم سهیم باشند، اما از آنجا که در محاسبه قرار نمی‌گیرند، اسمولار گپ ایجاد می‌کنند:

اسمولالیته محاسبه‌شده ـ اسمولالیته اندازه‌گیری شده=اسمولار گپ

جدول ۲–۵۸، غلظت و سهم مورد انتظار اسمولالیته سرم را در مسمومیت با اتانول، متانول و اتیلن گلیکول و ایزوپروپانول، ذکر کرده است.

E. الکتروکاردیوگرام

پهن‌بودن کمپلکس QRS با طول بیش از ۱۰۰ میلی ثانیه مشخصه افزایش مصرف ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای و کوینیدین است (شکل ۱–۵۸). فاصله QT ممکن است طی بسیاری از مسمومیت‌ها شامل کینیدین، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، بسیاری از ضد افسردگی‌ها و آنتی‌سایکوتیک‌های جدید، لیتیوم و آرسنیک، بیش از ۴۴۰ میلی‌ثانیه طول بکشد (سایت http:/www.torsades.org را مشاهده کنید). بلوک متغیر دهلیزی بطنی و انواع مختلفی از آریتمی‌های دهلیزی و بطنی در مسمومیت با دیگوکسین و سایر گلیکوزیدهای قلبی شایع است. هیپوکسمی به علت مسمومیت با کربن مونواکسید ممکن است سبب تغییرات ایسکمی در الکتروکاردیوگرام شود.

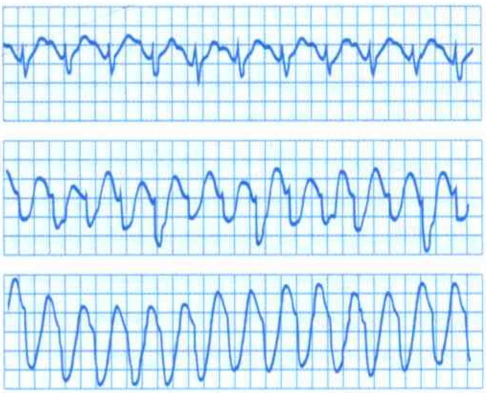
F. یافته‌های تصویربرداری

عکس ساده شکم، ممکن است مفید باشد، زیرا بعضی قرص‌ها به خصوص آهن و پتاسیم، احتمالاً حاجب (رادیواپاک) هستند. رادیوگرافی‌های قفسه سینه ممکن است پنومونی آسپیراسیون، پنومونی هیدروکربن یا ادم ریوی را آشکار سازند. در صورت شک به ترومای سر، انجام CTاسکن توصیه می‌شود.

جدول ۲–۵۸ بعضی مواردی که اسمولار گپ ایجاد می‌کنند

ماده[۱]	سطح سرمی (mg/dL)	اسمولار گپ وابسته (mosm/kg)
اتانول	۳۵۰	۷۵
متانول	۸۰	۲۵
اتیلن گلیکول	۲۰۰	۳۵
ایزوپراپانول	۳۵۰	۶۰

۱. سایر مواد که می‌توانند فاصله اسمولار را افزایش دهند، شامل استون، مانیتول و منیزیم می‌باشند.



شکل ۱–۵۸. تغییرات ECG در مصرف بیش از حد ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای. **A.** هدایت بین بطنی آهسته منجر به فاصله QRS طول کشیده (۰/۱۸، نرمال ۰/۰۸s). **B,C** تاکی‌کاردی فوق بطنی به همراه عریض‌شدن پیشرونده کمپلکس QRS که تاکی‌کاردی بطنی را تقلید می‌کند.

آزمون‌های غربالگری سم‌شناسی

تصور نادرست معمول آن است که سم‌شناسی "غربالی Screen" بهترین روش شناخت و درمان مسمومیت حاد است. متأسفانه، غربالگری جامع سم‌شناسی، وقتگیر، گران و اغلب غیر قابل اعتماد است. نتایج آزمایش‌های ممکن است تا چند روز در دسترس نباشد. به علاوه، بیشتر داروهای بسیار سمی مانند مسدودکننده‌های کانال کلسیم، مسدودکننده‌های بتا و ایزونیازید در فرآیندهای غربالگری، ارزیابی نمی‌شوند. معاینات بالینی بیمار و آزمون‌های آزمایشگاهی معمول، بیشتر برای رسیدن به تشخیص احتمالی و برنامه درمانی مناسب، کافی هستند، در حالی‌که آزمون‌های غربالگری در اثبات شک به مسمومیت یا برای ردکردن مسمومیت به عنوان علت مرگ مغزی آشکار ممکن است مفید باشد. این آزمون‌ها نباید درمان مورد نیاز را به تأخیر بیندازند.

هنگامی که پادزهر اختصاصی و یا درمان‌های دیگر مد نظر باشند، آزمون‌های آزمایشگاهی کمی، ممکن است مفید باشند. برای مثال، اندازه‌گیری سطح سرمی استامینوفن برای ارزیابی نیاز به درمان با پادزهر استیل سیستئین مفید است. سطوح سرمی سالیسیلات (آسپرین)، اتیلن گلیکول، تئوفیلین، کاربامازپین، لیتیوم، اسید والپروییک و سایر داروها ممکن است نیاز به همودیالیز را تعیین کنند (جدول ۳–۵۸).

جدول ۳-۵۸ همودیالیز در مصرف زیاد و مسمومیت[۱]

همودیالیز ممکن است براساس شدت مسمومیت یا غلظت خونی توصیه شود:[۱]
کاربامازپین
اتیلن گلیکول
لیتیوم
متانول
مت‌فورمین
فنوباربیتال
سالیسیلات
تئوفیلین
والپروئیک اسید
همودیالیز مؤثر نیست یا مفید نیست:
آمفتامین‌ها
ضدافسردگی‌ها
داروهای ضد سایکوتیک
بنزودیازپین‌ها
مسدودکننده‌های کانال کلسیم
دیگوکسین
متوپرولول و پروپرانولول
اوپیوییدها

۱. این لیست جامع نیست.

رفع آلودگی[۱]

فرآیند رفع آلودگی باید همزمان با تثبیت اولیه، ارزیابی تشخیصی و ارزیابی‌های آزمایشگاهی صورت پذیرد. رفع آلودگی شامل خارج نمودن سموم از پوست یا مسیر دستگاه گوارش است.

A. پوست

لباس آلوده باید کاملاً در آورده شود و برای جلوگیری بیماری در کارمندان بهداشتی و برای بررسی‌های احتمالی آزمایشگاهی در ۲ کیسه نگهداری می‌شود. پوست آلوده را با صابون و آب شستشو دهید.

B. دستگاه گوارش

اختلاف نظر در مورد کارآیی تخلیه روده به وسیله استفراغ یا لاواژ معدی (شستشوی معده) به خصوص وقتی درمان از بیش از یک ساعت بعد از مصرف شروع شده باشد، هنوز باقی است. در بیشتر موارد، سم‌شناسان بالینی توصیه کرده‌اند که تجویز ساده شارکول فعال شده، باعث اتصال به سموم در روده قبل از جذب می‌شود (رجوع به مطالعهٔ موردی). در شرایط غیرعادی، استفراغ عمدی یا لاواژ معدی ممکن است مفید باشد.

۱. استفراغ ــ استفراغ با مصرف شربت اپیکاک (هرگز عصاره اپیکاک مصرف نشود) القا می‌شود و قبلاً این روش گاهی برای درمان مسمومیت کودکان در منزل تحت کنترل تلفنی پزشک یا کارکنان مرکز کنترل مسمومیت استفاده می‌شد. به هر حال، خطرات همراه با استفادهٔ نامناسب مهمتر از منافع ثابت نشده بوده و این درمان به‌ندرت در خانه یا بیمارستان به‌کار می‌رود. اپیکاک را نباید در صورت شک به مسمومیت با ماده سوزاننده، عصاره نفت خام یا ماده تشنج‌زا، مصرف نمود. روش‌های عمومی قبلی القاکننده استفراغ مانند تحریک حلق با انگشت، آب نمک و آپومورفین، ناکافی یا خطرناک هستند و نباید استفاده شوند.

۲. لاواژ معدی ــ اگر بیمار هوشیار است یا اگر مسیر هوایی با لوله داخل نایی حمایت می‌شود، ممکن است لاواژ معدی با استفاده از لوله دهانی ـ معدی یا بینی ـ معدی اعمال گردد. لوله تا جایی که امکان دارد باید بزرگ باشد. محلول‌های شستشو (معمولاً سالین ۰/۹ درصد) باید هم‌دما با بدن باشند تا از هیپوترمی جلوگیری شود.

۳. زغال فعال شده (شارکول) ــ به علت سطح وسیع آن، زغال فعال شده می‌تواند داروهای و سموم زیادی را جذب کند. اگر به نسبت حداقل ۱۰:۱ (نسبت شارکول به وزن دوز تخمینی سم) تجویز شود، بسیار مؤثر است. شارکول به آهن، لیتیوم یا پتاسیم متصل نمی‌شود و به الکل‌ها و سیانید اتصال ضعیفی دارد. در مسمومیت با اسیدها و قلیاهای معدنی سوزاننده، مفید به نظر نمی‌رسد. مطالعات نشان می‌دهند که تجویز شارکول فعال شده به تنهایی، ممکن است به اندازه تخلیه معده (مانند، استفراغ ایجاد شده با اپیکاک یا شستشوی معده) و تجویز شارکول به دنبال آن مؤثر باشد. دوزهای تکراری شارکول فعال خوراکی، حذف سیستمیک بعضی داروها (از جمله کاربامازپین، داپسون و تئوفیلین) را با مکانیسمی که در دیالیز روده‌ای خوانده می‌شود، افزایش می‌دهد، هر چند مفیدبودن بالینی آنها تأئید نشده است.

۴. مسهل‌ها ــ تجویز ماده مسهل، حذف ماده مسهل از مسیر گوارشی را سرعت بخشیده و جذب را کاهش می‌دهد، اگرچه هیچ

1- Decontamination

مطالعه کنترلی انجام نگرفته است. شستشوی کامل روده با محلول متعادل پلی‌اتیلین گلیکول ـ الکترولیت[1]، رفع آلودگی روده را بعد از مصرف قرص‌های آهن، داروهای با پوشش روده‌ای، داروهای با پوشش غیر قانونی و اجسام خارجی افزایش می‌دهد. محلول با دوز خوراکی 1-2L/h (در بچه‌ها 500mL/h) برای ساعت‌های متوالی تا زمانی که جریان خروجی رکتوم شفاف شود، تجویز می‌گردد.

پادزهرهای اختصاصی

سوء تصور عمومی این است که پادزهر برای هر سمی وجود دارد. در حقیقت، پازدهر اختصاصی تنها برای چند کلاس از سموم وجود دارد. پادزهرهای مهم و ویژگی‌های آنها در جدول ۴–۵۸ ذکر شده‌اند.

روش‌های افزایش دفع سموم

بعد از تشخیص مناسب و فرآیند دفع آلودگی و تجویز پادزهر مهم است که راه‌هایی برای سرعت بخشیدن به دفع، مانند همودیالیز، قلیایی‌کردن ادرار در نظر گرفته شود تا پیامد بالینی را بهبود ببخشیم. جدول ۳–۵۸ مسمومیت‌هایی که دیالیز برایشان مفید است را لیست کرده است.

A. فرآیندهای دیالیز

۱. دیالیز صفاقی ــ روشی تقریباً ساده و در دسترس است، دیالیز صفاقی در دفع بیشتر داروها ناکارآمد است.

۲. همودیالیز ــ همودیالیز بسیار کارآمدتر از دیالیز صفاقی است و مطالعات خوبی روی آن انجام شده است. همودیالیز به تصحیح مایعات و تعادل الکترولیتی کمک می‌کند و ممکن است دفع متابولیت‌های سمی را افزایش دهد (مانند اسید فورمیک در مسمومیت متانول؛ اگزالیک و اسیدهای گلیکول در مسمومیت با اتیلن گلیکول). کارآیی دیالیز صفاقی و همودیالیز تحت تأثیر وزن مولکولی، حلالیت در آب، اتصال به پروتئین، کلیرانس داخلی و توزیع در بدن، در مورد هر سم خاص می‌باشد. همودیالیز به خصوص در افزایش مصرف دارو می‌تواند داروی مورد نظر را می‌توان حذف کرد و عدم تعادل مایع و الکترولیت مفید است و می‌تواند وضعیت را اصلاح کند (مانند مسمومیت با سالیسیلات).

B. دیورز القا شده و دستکاری pH ادراری

در گذشته مرسوم بود اما مدارک مستدلی نداشت، دیورز القا شده ممکن است افزایش بار مایع و ناهنجاری‌های الکترولیتی ایجاد کند و توصیه نمی‌شود. حذف کلیوی تعداد کمی از سموم می‌تواند با تغییر pH ادراری سرعت یابد. برای مثال، قلیایی‌کردن ادرار در موارد مسمومیت دوزاژ افزایش مصرف سالیسیلات، مفید است. اسیدی‌کردن ممکن است غلظت ادراری داروها مانند فن‌سیکلیدین و آمفتامین‌ها را افزایش دهد، اما توصیه نمی‌شود، زیرا ممکن است عوارض کلیوی ناشی از رابدومیولیز، که اغلب همراه با مسمومیت است را بدتر کند.

■ سندرم‌های شایع توکسیک

استامینوفن

استامینوفن، یکی از داروهایی است که در موارد خودکشی و مسمومیت‌های تصادفی (در هر دو مورد به تنهایی یا همراه سایر داروها) استفاده می‌شود. مصرف حاد بیش از 150-200mg/kg (در کودکان) یا کلاً 7g (در بزرگسالان) بالقوه سمی در نظر گرفته می‌شود. متابولیت بسیار سمی در کبد تولید می‌کند (شکل ۵–۴ را ببینید).

در ابتدا، بیمار بدون علامت است یا علایم خفیف گوارشی (تهوع، استفراغ) دارد. بعد از ۳۶–۲۴ ساعت، شواهدی بر آسیب کبدی ظاهر می‌شود که به صورت افزایش سطوح آمینوترانسفرازها و هیپوپروترومبینمی خواهد بود. در موارد شدید، نارسایی برق‌آسای کبدی رخ می‌دهد که منجر به انسفالوپاتی کبدی و مرگ می‌شود. نارسایی کلیوی نیز ممکن است ایجاد گردد.

شدت مسمومیت با اندازه‌گیری غلظت سرمی استامینوفن، سنجیده می‌شود. اگر سطح آن بیشتر از 150-200mg/dL، تقریباً ۴ ساعت بعد از مصرف باشد، بیمار در معرض خطر آسیب کبدی دارد. (الکلی‌های مزمن یا بیمارانی که داروهایی مصرف می‌کنند که محصول متابولیت‌های سمی P450 را افزایش می‌دهد، در معرض خطر با سطوح پایین‌تری هستند. پازدهر استیل سیستئین به عنوان جایگزین گلوتاتیون عمل می‌کند، زمانی که متابولیت‌های سمی ایجاد می‌شود به آن متصل می‌شود. بنابراین اگر بلافاصله تجویز شود بسیار مؤثر است و در صورت امکان باید در طول ۱۰–۸ ساعت بعد از مصرف تجویز گردد. پیوند کبدی ممکن است برای بیمارانی که دچار نارسایی برق‌آسای کبدی می‌شوند، نیاز باشد.

1- GoLYTELY, CoLyte

جدول ۴-۵۸ مثال‌های پادزهرهای خاص

پادزهر	سم	توضیح
استیل سیستئین (استابات، موکومایست)	استامینوفن	بهترین نتیجه ظرف ۱۰-۸ ساعت از مسمومیت حاصل می‌شود. عملکرد کبدی و سطوح خونی استامینوفن بررسی شود. استابات IV و موکومایست خوراکی مصرف شود.
آتروپین	آنتی‌کولین استراز: ارگانوفسفات‌ها، کاربامات‌ها	یک آزمون با ۲mg-۱ (کودکان ۰/۰۵mg/kg) داخل وریدی انجام شده و تا زمان ظهور علایم آتروپینیسم تکرار شود (تاکی‌کاردی، مردمک گشاد شده، ایلئوس). ممکن است دوز هر ۱۵-۱۰ دقیقه ۲ برابر شود. کاهش ترشحات به عنوان نقطه پایان درمان در نظر گرفته می‌شود.
آتروپین	شروع اثر سریع در مسمومیت با قارچ که علائمی از افزایش فعالیت موسکارینی را نشان می‌دهند	در کنترل علائم موسکارینی مفیدند. نکته: ارزش زیادی در مسمومیت تأخیر با قارچ‌ها ندارند.
بی‌کربنات، سدیم	داروهای سمی قلبی تضعیف‌کننده غشا (ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، کوینیدین و غیره)	۲mEq/kg-۱ یکجا IV، معمولاً اثرات سمی قلبی را بر می‌گرداند (QRS پهن، افت فشارخون). با احتیاط در نارسایی قلبی داده شود (از افزایش مصرف سدیم خودداری شود)
کلسیم	فلورید؛ مسدودکننده کانال کلسیم	دوزهای بالا ممکن است در افزایش مصرف مسدودکننده کانال کلسیم نیاز باشد. با دوز ۱۵mg/kg داخل وریدی شروع شود.
دفروکسامین	نمک‌های آهن	اگر مسمومیت شدید باشد، ۱۵mg/kg/h IV تجویز شود. ادرار ممکن است صورتی شود. ۱۰۰mg دفروکسامین به ۸/۵mg آهن متصل می‌شود.
آنتی‌بادی‌های دیگوکسین	دیگوکسین و گلیکوزیدهای قلبی وابسته	یک ویال به ۰/۵mg دیگوکسین متصل می‌شود؛ موارد مصرف شامل آریتمی‌های جدی، هایپرکالمی
اسمولول	تئوفیلین، کافئین، متاپروترنول	مسدودکننده‌های کوتاه اثر بتا، داخل وریدی به میزان ۵۰-۲۵mcg/kg/min تجویز می‌شود.
اتانول	متانول، اتیلن گلیکول	درمان اتانول می‌تواند قبل از تثبیت تشخیص آزمایشگاهی شروع شود. یک دوز محاسبه می‌شود تا به سطح خونی حداقل ۱۰۰mg/dL برسد (۴۲g / ۷۰kg در بزرگسالان)
فلومازنیل	بنزودیازپین‌ها	دوز بزرگسالان: ۰/۲mg داخل وریدی است، در صورت لزوم تا ۳mg تکرار می‌شود. در بیماران مبتلا به صرع، وابستگی بنزودیازپین یا افزایش مصرف سه حلقه‌ای تجویز نشود.
فومپیزول	متانول، اتیلن گلیکول	بسیار راحت است و راحت‌تر از اتانول مصرف می‌شود. دوز بارگذاری ۱۵mg/kg است، هر ۱۲ ساعت تکرار می‌شود.
گلوکاگون	مسدودکننده‌های بتا	به صورت یکجا ۱۰mg-۵ IV ممکن است افت فشارخون و برادی‌کاردی‌هایی را برگرداند.
هیدروکسی‌کوبالامین	سیانید	مقدار مصرف در بزرگسالان ۵g وریدی در ۱۵ دقیقه است. سیانید را به سیانوکوبالامین تبدیل می‌کند.
نالوکسان	داروهای نارکوتیک، سایر مشتقات اپیویید	آنتاگونیست خاص اپیوییدها؛ ۲mg-۰/۴ به صورت IV و IM یا تزریق زیرجلدی تجویز می‌شود. دوزهای بالاتر ممکن است برای برگرداندن اثرات افزایش مصرف پروپوکسینین، کدئین یا مشتقات فنتانیل لازم باشد. طول اثر (۳-۲ ساعت) ممکن است به وضوح کوتاه‌تر از اپیوییدی باشد که آنتاگونیزه شده است.

جدول ۴-۵۸ مثال‌های پادزهرهای خاص (ادامه)

پادزهر	سم	توضیح
اکسیژن	کربن مونواکسید	۱۰۰٪ با جریان بالا با ماسک‌های بدون تنفس مجدد تجویز شود، استفاده از اتاقک‌های بسیار مسدود ممنوع است.
فیزوستیگمین	برای عوامل ضد موسکارینی ضدکولینرژیک توصیه می‌شود، نه برای ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای	دوز بزرگسالان ۰/۵-۱mg به آهستگی IV است. اثرات گذرا هستند (۳۰-۶۰ دقیقه) و کمترین دوز مؤثر ممکن است زمانی که علایم بر می‌گردند، تکرار شود. ممکن است برادی‌کاردی با تشنج یا ترشح برونشی افزایش‌یافته را ایجاد کند. آتروپین آماده برای بازگشت اثرات اضافی داشته باشید. در افزایش مصرف ضد افسردگی سه حلقه‌ای، تجویز نشود.
پرالیدوکسیم (۲PAM)	مهارکننده‌های ارگانوفسفاته کولین استراز	دوز بزرگسالان 1g داخل وریدی است که باید هر ۴-۳ ساعت در صورت نیاز تکرار شود یا ترجیحاً انفوزیون ثابت ۲۵۰/۴۰۰mg/h تجویز گردد. دوز کودکان تقریباً ۲۵۰mg است. در مسمومیت با کاربامات، فواید ثابت‌شده‌ای، وجود ندارد.

آمفتامین و سایر محرک‌ها

داروهای محرکی که به طور شایعی در ایالات متحده مورد سوءمصرف قرار می‌گیرند شامل موارد زیر است: متامفتامین (کریستال، کربنیک)، متیلن دی اکسی متامفتامین (MDMA، اکستازی) و کوکایین (کراک) و داروهایی مانند سودوافدرین (سورافد) و افدرین (همچنین به صورت ماده گیاهی Ma-huang (فصل ۳۲ را ببینید)، کافئین اغلب به مکمل‌های غذایی اضافه شده و به عنوان "افزودنی‌های متابولیسم" یا در داروهای سوزاننده، فروخته می‌شوند. آنالوگ‌های سنتتیک جدیدتر آمفتامین نظیر ۳و۴- متیلن دی اوکسی پیروالرون (MDPV) و مشتقات متفاوت متکاتینون بسیار مورد سوء استفاده قرار می‌گیرند که اغلب در خیابان به عنوان "bath salt" یا "lovory wave" یا "Bounce" یا "Bubble" و "Meow Meow" شناخته می‌شوند.

در دوزی که معمولاً، معتادان مواد محرک استفاده می‌کنند، سرخوشی، بی‌خوابی همراه با حس قدرت و سلامت وجود دارد. در دوزهای بالاتر، بی‌قراری، آشفتگی و سایکوز حاد ممکن است همراه افزایش فشارخون و تاکی‌کاردی رخ دهد. افزایش فعالیت عضلانی طول کشیده می‌تواند منجر به هیپرترمی در رابدومیولیز شود. درجه حرارت بدن تا ۴۲ درجه سانتی‌گراد (۱۰۷/۶ درجه فارنهایت) ثبت شده است. هایپرترمی می‌تواند آسیب مغزی، افت فشار خون، کوآگولوپاتی و نارسایی کلیوی، ایجاد کند.

درمان شامل درمان‌های حمایتی کلی مانند آن‌چه قبلاً شرح داده شده، می‌باشد. پادزهر خاصی وجود ندارد. تشنج و هایپرترمی، مشخصات بسیار خطرناکی هستند که باید سریعاً درمان شوند. تشنج‌ها معمولاً با بنزودیازپین‌های داخل وریدی (مانند لورازپام) کنترل می‌شوند. درجه حرارت با خارج کردن لباس‌ها، پاشیدن آب ولرم و استفاده از پنکه برای کمک به تبخیر، کاهش می‌یابد. هنگامی که درجه حرارت بسیار بالا است (مانند بالاتر از ۴۰-۴۱°C معادل ۱۰۴-۱۰۵/۸ درجه فارنهایت) فلج عصبی عضلانی برای رفع سریع فعالیت عضلانی به‌کار می‌رود.

عوامل آنتی‌کولینرژیک

تعداد زیادی از داورهای نسخه شده و بدون نسخه، مانند بسیاری از گیاهان و قارچ‌ها، می‌توانند اثرات استیل کولین را در گیرنده‌های موسکارینی مهار کنند. برخی از داروهای مورد استفاده برای اهداف دیگر (مانند آنتی‌هیستامین‌ها) نیز اثرات آنتی‌کولینرژیک دارند. بسیاری از آنها اعمال سمی بالقوه دیگری نیز دارند (آنتی‌هیستامین‌ها مانند دیفن‌هیدرامین دارای اثرات آنتی‌کولینرژیک، کینیدین مانند و مسدودکننده α است و می‌تواند مسمومیت شدید قلبی عروقی ایجاد کند).

سندرم کلاسیک آنتی‌کولینرژیک (آنتی‌موسکارینی) به صورت زیر به خاطر سپرده می‌شود: "قرمز مانند چغندر" (پوست برافروخته)، "داغ مثل خرگوش" (هیپرترمی)، "خشک مثل استخوان" (غشای مخاطی خشک، بدون تعریق)، "کور مانند خفاش" (تاری دید، سیکلوپلژی) و "دیوانه مانند کلاهدوز" (گیجی،

دلیریوم). بیماران معمولاً دچار سینوس تاکی‌کاردی هستند و مردمک‌های گشاد هستند (فصل ۸ را ببینید). دلیریوم تحریکی یا کوما ممکن است وجود داشته باشد. پرش‌های عضلانی شایع است اما تشنج غیرمعمول است، مگر آن که بیمار آنتی‌هیستامین یا ضدافسردگی سه حلقه‌ای مصرف کرده باشد. احتباس ادراری به خصوص در مردان مسن شایع است.

درمان سندرم آنتی‌کولینرژیک بیشتر حمایتی است. بیماران تحریک شده ممکن است نیازمند تسکین با بنزودیازپین یا یک عامل آنتی‌سایکوتیک (مانند هالوپریدول) باشند. پادزهر اختصاصی برای سندرم آنتی‌کولینرژیک محیطی و مرکزی، فیزوستیگمین است که اثری سریع و قوی دارد و به خصوص برای بیمارانی که بسیار آشفته‌اند، مفید است. فیزوستیگمین با دوز داخل وریدی کم (۰/۵–۱mg)، با پایش دقیق تجویز می‌شود. زیرا می‌تواند سبب برادی‌کاردی و تشنج شود. فیزوستیگمین در بیماری که مشکوک به افزایش مصرف ضد افسردگی سه حلقه‌ای است، نباید مصرف شود، زیرا می‌تواند مسمومیت قلبی را تشدید کرده و منجر به بلوک قلبی یا آسیستول شود. کاتترگذاری ممکن است برای جلوگیری از اتساع بیشتر مثانه لازم باشد.

ضدافسردگی‌ها

ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (مانند آمی‌تریپتیلین، دزیپرامین، دوکسپین و بسیاری دیگر، فصل ۳۰) از داروهای نسخه شده شایعی هستند که مصرف بیش از حد آنها تهدیدکننده حیات است. مصرف بیش از یک گرم از ضدافسردگی سه حلقه‌ای (یا حدود ۱۵–۲۰ mg/kg) بالقوه کشنده در نظر گرفته می‌شود.

ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، آنتاگونیست‌های رقابتی گیرنده‌های کولینرژیک هستند و یافته‌های آنتی‌کولینرژیک (تاکی‌کاردی، مردمک گشاد، دهان خشک) حتی در دوز متوسط شایع است. بعضی از آنها، مسدودکننده آلفای قوی هستند که می‌تواند منجر به اتساع عروقی شوند. به دنبال تحریک‌پذیری به واسطه سیستم عصبی مرکزی و تشنج، ممکن است افسردگی و افت فشارخون رخ دهد. به خصوص، در افسردگی‌های سه حلقه‌ای، اثرات تضعیف‌کننده مانند کینیدین دارند که منجر به هدایت آهسته همراه با فاصله QRS پهن و تضعیف انقباض قلبی می‌شوند. عوارض قلبی ممکن است منجر به آریتمی‌های جدی (شکل ۱–۵۸) از جمله بلوک هدایت بطنی ـ تاکی‌کاردی بطنی شود.

درمان مسمومیت با ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای شامل مراقبت‌های حمایتی عمومی مانند آن است که بیش از این گفته شد. لوله‌گذاری داخل نایی و تهویه کمکی ممکن است نیاز باشد. مایعات داخل وریدی به علت ایجاد افت فشارخون، تجویز می‌شود و دوپامین یا نوراپی‌نفرین اگر ضروری باشد، اضافه می‌شود. بسیاری از سم‌شناسان، نوراپی‌نفرین را به عنوان داروی اولیه انتخابی برای افت فشارخون القا شده توسط ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، پیشنهاد می‌کنند. پادزهر مسمومیت قلبی شبه کینیدین (با کمپلکس QRS پهن توصیف می‌شود)، سدیم بی‌کربنات است: دوز یکجای ۵۰–۱۰۰mEq (یا ۱–۲mEq/kg) موجب افزایش سریع سدیم خارج سلولی می‌شود که در غلبه بر مسدودشدن کانال سدیمی کمک می‌کند. از فیزوستیگمین استفاده نکنید! اگرچه این ماده به طور مؤثری باعث کاهش علایم آنتی‌کولینرژیک می‌شود، اما می‌تواند تضعیف هدایت قلبی را تشدید کند و موجب تشنج شود.

مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (مانند ترانیل سیپرومین، فنلزین) داروهای ضد افسردگی‌های قدیمی هستند، که گاهی جهت افسردگی‌های مقاوم استفاده می‌شوند. آنها می‌توانند موجب واکنش‌های افزایش فشارخون شدید در هنگام مصرف غذاها یا داروهای تداخل‌کننده شوند (فصل ۹ و ۳۰)؛ و با مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) تداخل نمایند.

ضدافسردگی‌های جدیدتر (مانند فلوکستین، پاروکستین، سیتالوپرام، ونلافاکسین)، بیشتر مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین هستند و همگی مطمئن‌تر از ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای و مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز هستند، اگرچه می‌توانند موجب تشنج شوند. **بوپروپیون** (SSRI نیست) حتی در دوزهای درمانی نیز موجب تشنج می‌شود. بعضی از ضدافسردگی‌ها همراه با طولانی‌شدن QT و آریتمی Torsade de pointes هستند. SSRIها ممکن است با یکدیگر یا به خصوص با مهارکننده‌های مونوآمیناوکسیداز، تداخل کنند و منجر به **سندرم سروتونین** شوند که با برآشفتگی، افزایش فعالیت ماهیچه و هیپرترمی توصیف می‌شود (فصل ۱۶ را ببینید).

آنتی‌سایکوتیک‌ها

داروهای آنتی‌سایکوتیک شامل فنوتیازین‌ها و بوتیریفنون‌های قدیمی و داروهای معمول جدیدتر است. همه آنها می‌توانند موجب تضعیف CNS، تشنج و افت فشارخون شوند. بعضی می‌توانند سبب طولانی‌شدن QT شوند. مسدودکننده‌های

دوپامین D_2 قدرتمند نیز با اختلالات حرکتی پارکینسون همراه هستند (واکنش‌های دیستونیک) و موارد نادری با سندرم نورولپتیک بدخیم همراه است که با سختی لوله سربی[1] هیپرترمی و ناپایداری اتونومیک توصیف می‌شوند (فصول ۱۶ و ۲۹ را ببینید).

آسپیرین (سالیسیلات)

مسمومیت با سالیسیلات (فصل ۳۶ را ببینید) یک علت کم‌تر شایع مرگ‌های مسمومیت دوران کودکی از زمانی است که ظروف محافظت شده از دسترس کودکان عرضه شد و استفاده کودکان از آسپیرین کاهش یافت. همچنان اقدامات خودکشی و مسمومیت‌های تصادفی زیادی را به خود اختصاص می‌دهد، مصرف حاد بیش از ۲۰۰mg/kg آسپیرین، احتمالاً سبب مسمومیت می‌شود. مسمومیت ممکن است با مصرف بیش از حد و مزمن دارو نیز ایجاد شود؛ این حالت به طور شایعی در بیماران مسن مصرف‌کننده سالیسیلات برای دردهای مزمن ایجاد می‌شود که در مورد دوز مصرفی خود دچار اشتباه می‌شوند، مسمومیت سبب فسفریلاسیون اکسیداتیو جفت نشده و اختلال در متابولیسم سلولی می‌شود.

نخستین نشانه مسمومیت سالیسیلات اغلب افزایش تهویه و آلکالوز تنفسی به علت تحریک بصل‌النخاع است. به دنبال آن اسیدوز متابولیک و آنیون گپ افزایش یافته در نتیجه تجمع لاکتات و ترشح بی‌کربنات از کلیه جهت جبران آلکالوز تنفسی، ایجاد می‌گردد. آزمون گاز خون شریانی، حالت مخلوط آلکالوز تنفسی و اسیدوز متابولیک را آشکار می‌سازد. حرارت بدن ممکن است به سبب فسفریلاسیون اکسیداتیو جفت نشده، افزایش یابد. در بیماران جدی ممکن است هیپرترمی شدید رخ دهد. استفراغ و افزایش دی‌اکسیدکربن خون و هیپوترمی موجب از دست‌دادن مایع و دهیدراسیون می‌شود. در موارد مسمومیت بسیار شدید، اسیدوز متابولیک وخیم، تشنج، کما، ادم ریوی، کلاپس قلبی عروقی ممکن است رخ دهد. جذب سالیسیلات و نشانه‌های مسمومیت، ممکن است پس از مصرف مقادیر بسیار زیاد دارو یا مصرف قرص‌های پوشش‌دار روده‌ای به تأخیر بیفتد.

مراقبت‌های حمایتی عمومی ضروری هستند. بعد از مصرف مقادیر زیاد آسپیرین (مانند بیش از ۱۰۰ قرص)، رفع آلودگی سریع روده‌ای عاقلانه است، که شامل موارد زیر است: لاواژ معدی، دوزهای مکرر زغال فعال شده و در نظر داشتن شستشوی کامل روده، مایعات داخل وریدی برای جایگزینی مایعات از دست رفته به واسطه تاکی‌پنه، استفراغ و تب استفاده می‌شوند. برای مسمومیت‌های متوسط، سدیم بی‌کربنات داخل وریدی برای قلیایی کردن ادرار و سرعت‌دادن به دفع سالیسیلات (به واسطه به دام انداختن شکل یونیزه و قطبی آن) استفاده می‌شود. در مسمومیت‌های شدید (مانند بیماری با اسیدوز شدید، کما و سطح سالیسیلات سرم بالاتر از ۱۰۰mg/dL)، همودیالیز اورژانسی برای خروج هر چه سریع‌تر سالیسلات و تثبیت تعادل اسید ـ باز و وضعیت مایعات، اعمال می‌گردد.

مسدودکننده‌های بتا

در صورت مصرف بیش از حد، مسدودکننده‌های آدرنورسپتورهای β_1 و β_2 را مسدود می‌کنند؛ یعنی اختصاصی‌بودن (در صورت وجود) در دوزهای بالا از بین می‌رود. سمی‌ترین مسدودکننده بتا، پروپرانول است. حتی با دوزهایی به اندازه ۳:۲ برابر دوزدرمانی می‌تواند مسمومیت شدید ایجاد کند. علت شاید این باشد که پروپرانول، ویژگی‌های اضافی دارد: در دوزهای بالا ممکن است مشابه داروهای شبه کینیدین، اثرات مسدودکنندگی کانال سدیم ایجاد کند، حلالیت در چربی به آن اجازه می‌دهد که وارد CNS شود (فصل ۱۰ را ببینید).

برادی‌کاردی و افت فشارخون، تظاهرات بسیار شایع مسمومیت است. عواملی که فعالیت آگونیستی نسبی دارند (مانند پیندولول) می‌توانند سبب تاکی‌کاردی و افزایش فشار خون شوند. تشنج و بلوک هدایت قلبی (کمپلکس QRS پهن) ممکن است در صورت مصرف بیش از حد پروپرانولول دیده شود.

درمان‌های حمایتی عمومی مطابق آن چه قبلاً توضیح داده شد، اجرا می‌گردند. اقدامات معمول برای افزایش فشارخون و ضربان قلب، مانند مایعات داخل وریدی، داروهای بتاآگونیست و آتروپین، بیشتر بی‌تأثیرند. گلوکاگن یک پادزهر مفید است (روی سلول‌های قلبی عمل می‌کند تا cAMP داخل سلولی را بالا ببرد اما این کار را مستقل از گیرنده‌های بتا) انجام می‌دهند. اگر با دوز بالا تجویز شود (۵–۲۰mg داخل وریدی) می‌تواند سبب بهبود ضربان قلب و فشارخون شود.

مسدودکننده‌های کانال کلسیم

آنتاگونیست‌های کلسیم می‌توانند سبب مسمومیت جدی یا مرگ به واسطه دوزهای نسبتاً کم شوند. مسدودکننده‌های کانال،

1- Lead pipe

اتوماسیتی گره سینوس و هدایت آهسته گره AV را تضعیف می‌کنند (فصل ۱۲ را ببینید). آنها همچنین برون‌ده قلبی و فشارخون را کاهش می‌دهند. افت شدید فشارخون به وضوح با نیفدیپین و دی‌هیدروپیریدین‌های وابسته دیده شده است، اما در افزایش مصرف شدید، تمامی اثرات قلبی عروقی با هر کدام از مسدودکننده‌های کانال کلسیم می‌تواند رخ دهد.

درمان، نیازمند درمان‌های حمایتی عمومی است. از آنجا که آنتاگونیست‌های کلسیم مصرف شده به حالت رهایش مداوم آزاد می‌شوند، امکان خارج ساختن آنها قبل از جذب کامل وجود دارد؛ شستشوی کامل روده و زغال فعال شده خوراکی هر چه سریعتر قبل از بروز ایلئوس ناشی از دارو، اعمال شود. کلسیم داخل وریدی با دوز ۱۰-۲ گرم، پادزهر مفیدی برای تضعیف انقباض قلبی است اما برای بلوک گرهی یا کلاپس عروق محیطی کمتر مؤثر است. سایر داروهایی که در کنترل افت فشارخون ناشی از مسمومیت با مسدودکننده‌های کانال کلسیم، مفید گزارش شده‌اند، شامل گلوکاگن، وازوپرسین، اپی‌نفرین و دوز بالای انسولین به اضافه مکمل‌های گلوکز برای حفظ قند خون طبیعی می‌باشند. مطالعه مورد اخیر بیانگر سودمندی امولیسیون‌های لیپیدی (اینترالیپید، به‌طور معمول به‌عنوان مکمل غذایی و به صورت وریدی مصرف می‌شود) جهت کنترل مصرف بیش از حد وراپامیل استفاده می‌شود.

مونواکسیدکربن و سایر گازهای سمی

مونواکسیدکربن (CO) یک گاز بی‌رنگ، بی‌بو و حاضر در همه جا است، زیرا هرجا که ترکیبات حاوی کربن می‌سوزند، ایجاد می‌شود. مسمومیت با مونواکسیدکربن، سردسته علل مرگ به واسطه مسمومیت در ایالات متحده است. بیشتر موارد در قربانیان آتش‌سوزی رخ می‌دهد، اما تماس‌های به قصد خودکشی یا تصادفی نیز شایع است. تشخیص و درمان مسمومیت با کربن مونواکسید در فصل ۵۶ توضیح داده شده است. سایر گازهای سمی در آتش‌سوزی‌ها تولید می‌شوند یا در محیطهای صنعتی آزاد می‌شوند (جدول ۵-۵۸).

مهارکننده‌های کولین استراز

مهارکننده‌های کولین استرازی ارگانوفسفاته و کارباماتی (فصل ۷ را ببینید) به‌طور گسترده‌ای برای از بین‌بردن حشرات و سایر آفات به‌کار می‌روند. بیشتر موارد مسمومیت شدید ارگانوفسفاته و کارباماتی در نتیجه مصرف عمدی به قصد خودکشی است، اما مسمومیت در محل کار نیز رخ می‌دهد (استفاده از آفت‌کش‌ها یا بسته‌بندی) یا به ندرت در نتیجه آلودگی غذا یا حملات تروریستی (مانند آزادسازی سارین، سلاح جنگی شیمیایی عامل اعصاب، در مترو توکیو در سال ۱۹۹۵) نیز رخ می‌دهد.

تحریک گیرنده‌های موسکارینی سبب کرامپ‌های شکمی، اسهال، ترشح بیش از حد بزاق، تعریق، تکرر ادرار و ترشحات برونشی افزایش یافته می‌شود (فصول ۶ و ۷ را ببینید). تحریک گیرنده‌های نیکوتینی سبب فعالیت فراگیر گانگلیونی می‌شود که موجب افزایش فشارخون و حتی تاکی‌کاردی یا برادی‌کاردی می‌گردد. پرش‌های عضلانی و فاسیکولاسیون به سمت ضعف و فلج ماهیچه‌های عضلانی پیشرفت می‌کند. اثرات CNS شامل بی‌قراری، گیجی و تشنج است. اصطلاح اختصاصی DUMBELSS (اسهال، ادرار، میوزیس، و ضعف عضلانی، اسپاسم برونش، تحریک‌پذیری، اشک ریزش، تعریق و افزایش بزاق) در یادآوری یافته‌های شایع کمک می‌کند. آزمون خون برای تأیید تضعیف فعالیت آنزیم‌های سلول قرمز خونی (استیل کولین استراز) و پلاسما (بوتیریل کولین استراز) به کار می‌رود که تخمین غیرمستقیمی از فعالیت کولین استرازی سیناپسی فراهم می‌آورد.

درمان‌های حمایتی عمومی مانند آن چه در بالا ذکر شد، باید فراهم شود. باید به این مسئله توجه شود که مسئولین اعمال اقدامات حمایتی، با تماس به پوست یا لباس آلوده مسموم نشوند. این موضوع به خصوص برای مواد بسیار قوی مانند پاراتیون یا عوامل گازهای عصبی، حیاتی است. درمان با پادزهر شامل آتروپین و پرالیدوکسیم است (جدول ۴-۵۸ را ببینید). آتروپین مهارکننده رقابتی مؤثری در مکان‌های موسکارینی است، اما هیچ اثری در مکان‌های نیکوتینی ندارد. پرالیدوکسین اگر به مقدار کافی و سریع تجویز داده شود، قادر است فعالیت کولین استراز را حفظ کند و در هر دو مکان موسکارینی و نیکوتینی فعال است.

سیانید

نمک‌های سیانید (CN^-) و سیانید هیدروژن (HCN) مواد شیمیایی به شدت سمی هستند که در صنایع شیمیایی به عنوان جونده‌کش (مانند gopher getter [موش‌گیر])، قبلاً به عنوان روشی برای اعدام، و به عنوان عواملی برای خودکشی یا جنایت، به‌کار می‌روند. سیانید هیدروژن از سوختن پلاستیک‌ها، پشم، و بسیاری دیگر از محصولات صناعی یا طبیعی حاصل می‌شود.

جدول ۵-۵۸ ویژگی‌های مسمومیت با بعضی گازها

گاز	مکانیسم مسمومیت	تظاهرات بالینی و درمان
گازهای تحریکی (مانند کلورین، آمونیا، سولفور دی‌اکسید، نیتروژن اکسید)	اثرات سوزاننده بر مسیرهای هوایی فوقانی و تحتانی	سرفه، استریدور، ویزینگ، پنومونی **درمان:** اتساع‌دهنده‌های برونشی، اکسیژن Humidified
کربن مونواکسید	به Hb متصل می‌شود، تحویل اکسیژن به بافت‌ها را می‌کاهد.	سردرد، گیجی، تهوع، استفراغ، تشنج، کما **درمان:** اکسیژن ۱۰۰٪، اکسیژن با فشار بالا مورد توجه قرار گیرد.
سیانید	به سیتوکروم متصل می‌شود، مصرف سلولی اکسیژن را مسدود می‌کند.	سردرد، تهوع، استفراغ، غش، تشنج، کما **درمان:** پادزهر سیانید حاوی نیتریت که مت‌هموگلوبینمی را القا می‌کند (به سیانید متصل می‌شود) و تیوسولفات (که برگشت سیانید تیوسیانات کمتر سمی را تسریع می‌بخشد)، کیت پادزهر جدیدتر (سیانوکیت) مرکب از هیدروکسوکوبالامین که مستقیماً سیانید را به سیانوکوبالامین تبدیل می‌کند.
هیدروژن سولفید	مشابه سیانید	مشابه سیانید بوی تخم‌مرغ گندیده **درمان:** پادزهر خاصی ندارد، برخی اولیای امور بخش نیتریت کیت پادزهر سیانید مرسوم را پیشنهاد می‌کنند.
عوامل اکسیدکننده (مانند نیتروژن اکسید)	می‌تواند مت‌هموگلوبینمی ایجاد کند	تنگی نفس، سیانوز (به علت رنگ قهوه‌ای مت‌هموگلوبین)، غشا، تشنج، کما **درمان:** متیل‌بلو (که تبدیل به هموگلوبین طبیعی را تسریع می‌بخشد).

سیانید هم بعد از خوردن گیاهان مختلف (مانند کاساوا) و دانه‌های دیگر (مانند سیب، هلو و زردآلو)، آزاد می‌گردد.

سیانید به سهولت با سیتوکروم اکسیداز باند شده، به‌کارگیری اکسیژن را در داخل سلول مهار کرده که منجر به هیپوکسی سلولی و اسیدوز لاکتیک می‌گردد. علایم مسمومیت با سیانید شامل کوتاهی نفس، بی‌قراری، تاکیکاردی و متعاقب آن تشنج، کوما، افت فشارخون، و مرگ است. اسیدوز متابولیک شدید علامت مشخصه است. محتوای اکسیژن وریدی به این دلیل که اکسیژن با سلول‌ها برداشت نمی‌شود، ممکن است افزایش یافته باشد.

درمان مسمومیت با سیانید شامل استفادهٔ فوری از ذغال فعال (هر چند ذغال به خوبی با سیانید باند نمی‌شود، ولی می‌تواند جذب را کاهش دهد) و مراقبت حمایتی عمومی است. کیت پادزهر متداول در دسترس در آمریکا شامل دو شکل از نیتریت (آمیل نیتریت و سدیم نیتریت) و سدیم تیوسولفات است. نیتریت‌ها موجب متهموگلوبولینمی می‌شود که با سیانید آزاد متصل شده و سیانومتهموگلوبین کمتر سمی را ایجاد می‌کند؛ تیوسولفات یک کوفاکتور در تبدیل آنزیمی CN^- به تیوسیانات (SCN^-) بسیار کمتر سمی است.

در سال ۲۰۰۶ FDA یک شکل از آنتی‌دوت جدید سیانیدهای تغلیظ شده از هیدروکسوکوبالامین را تأیید کرده که در حال حاضر به عنوان سیانوکیت در دسترس است (EMD فارماکوتیکال، دورهام، کارولینای شمالی). هیدروکسوکوبالامین (شکلی از ویتامین B_{12}) به سهولت با CN^- ترکیب شده به شکل سیانوکوبالامین (شکل دیگری از ویتامین B_{12}) درمی‌آید.

دیگوکسین

دیژیتالیس و سایر گلیکوزیدهای قلبی و کاردنولید در بسیاری از گیاهان (فصل ۱۳ را ببینید) و پوست برخی قورباغه‌ها یافت شده‌اند، مسمومیت ممکن است در نتیجه مصرف زیاد حاد یا تجمع دیگوکسین در بیماران با نارسایی کلیوی یا بیماری که دارویی دریافت می‌کند که با حذف دیگوکسین تداخل دارد، روی دهد. بیماران دریافت‌کننده درمان طولانی مدت دیگوکسین، اغلب دیورتیک نیز دریافت می‌کنند که می‌تواند موجب کاهش الکترولیت شود (به خصوص پتاسیم).

استفراغ در بیمارانی که دیژیتالیس را بیش از حد مصرف کرده‌اند، شایع است. هیپوکالمی ممکن است به علت مصرف زیاد

حاد یا مسمومیت شدید دیژیتالیس رخ دهد، در حالی که هیپوکالمی ممکن است در بیماران به علت درمان طولانی مدت دیورتیک ایجاد شود (دیژیتالیس هیپوکالمی ایجاد نمی‌کند). اختلالات ریتم قلبی مختلفی ممکن است رخ دهد که شامل موارد زیر است: برادی‌کاردی سینوسی، بلوک AV، تاکی‌کاردی با بلوک دهلیزی، ریتم تسریع شده پیوستگاهی، ضربات زودهنگام بطنی و تاکی‌کاردی دو طرفه بطنی و سایر آریتمی‌های بطنی.

درمان‌های حمایتی عمومی باید فراهم گردد. آتروپین اغلب برای برادی‌کاردی یا بلوک AV مؤثر است. مصرف آنتی‌بادی‌های دیگوکسین (فصل ۱۳ را ببینید) در درمان عوارض دیگوکسین انقلابی ایجاد کرد؛ این آنتی‌بادی‌ها را باید داخل وریدی تجویز کرد (با دوزی که روی بسته ذکر شده است). علایم معمولاً ۶۰–۳۰ دقیقه بعد از تجویز آنتی‌بادی بهبود می‌یابند. آنتی‌بادی‌های دیگوکسین ممکن است در موارد مسمومیت با سایر گلیکوزیدهای قلبی (مانند دیگوکسین، Oleander) نیز استفاده شود، اگرچه ممکن است به علت واکنش متقاطع ناکامل، دوزهای بالاتری نیاز باشد.

اتانول و داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور

مصرف زیاد اتانول و داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور (مانند بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها، گاماهیدروکسی بوتیرات (GHB)، کاریزوپرودول (سوما) فصول ۲۲ و ۲۳ راببینید) مکرراً به علت در دسترس‌بودن و مصرف شایع رخ می‌دهد.

بیمارانی که اتانول یا آرام‌بخش ـ خواب‌آور زیاد مصرف کرده‌اند، ممکن است دچار سرخوشی و خشونت (مست) شوند یا در موقعیت خواب‌آلودگی یا کما قرار گیرند (انسان مست مرده). بیمارانی که در کما هستند اغلب سیستم تنفسی تضعیف شده دارند. تضعیف رفلکس‌های حمایتی مسیر هوایی ممکن است موجب آسپیراسیون محتویات معدی و سرانجام پنومونی گردد. هایپوترمی ممکن است به علت تماس محیطی و کاهش لرز رخ دهد. سطوح خونی اتانول بالاتر از ۳۰۰mg/dL معمولاً کمای عمیق ایجاد می‌کند، اما معتادین اغلب به اثرات اتانول مقاوم هستند و حتی ممکن است با وجود سطوح بالاتر، سرپا باشند. بیماران با مصرف زیاد GHB اغلب برای ۴–۳ ساعت در کمای عمیق هستند و سپس در عرض چند دقیقه کاملاً هوشیار می‌شوند.

درمان‌های حمایتی عمومی باید لحاظ شود. با توجه کامل به حمایت مسیر هوایی (شامل لوله‌گذاری داخل نایی) و کمک به تهویه، بیشتر بیماران با رفع اثرات دارو بهبود می‌یابند. افت فشارخون، گرم کردن بدن اگر بدن سرد باشد، به مایعات داخل وریدی و در صورت نیاز دوپامین، جواب می‌دهد. بیمارانی که تنها بنزودیازپین را زیاد مصرف کرده‌اند، ممکن است بعد از تجویز داخل وریدی فلومازنیل (آنتاگونیست بنزودیازپین) به هوش آیند. با این وجود، این دارو به‌طور گسترده به‌عنوان درمان تجربی برای درمان مصرف بیش از حد به‌کار نمی‌رود زیرا ممکن است سبب تشنج در بیمارانی شود که به بنزودیازپین معتادند یا کسانی که آن را به عنوان داروی تشنج‌آور مصرف می‌کنند (مانند ضدافسردگی سه حلقه‌ای). پادزهری برای اتانول، باربیتورات‌ها یا بیشتر آرام‌بخش ـ خواب‌آورها وجود ندارد.

اتیلن گلیکول و متانول

اتیلن گلیکول و متانول به علت تبدیل آنها پس از متابولیسم به اسیدهای آلی بسیار سمی، سموم بسیار مهمی هستند (فصل ۲۳ را ببینید). آنها قادرند سبب تضعیف CNS و وضعیت "مستی" مانند مصرف بیش از حد اتانول شوند. علاوه بر این، محصولات متابولیسم آنها (اسید فورمیک از متانول یا اسیدهای هیپوریک، اگزالیک و گلیکولیک از اتیلن گلیکول) می‌تواند اسیدوز شدید ایجاد کند و منجر به کما و کوری (فورمیک اسید) یا نارسایی کلیوی (اگزالیک اسید و گلیکولیک اسید) شود. ابتدا، بیمار مست به‌نظر می‌رسد، اما بعد از تاخیری چند ساعته، یک اسیدوز متابولیک با آنیون گپ زیاد ظاهر می‌شود که با افزایش تهویه و تغییر وضعیت ذهنی همراهی می‌شود. بیماران دچار مسمومیت متانول ممکن است اختلالات بینایی (تاری دید تا کوری) داشته باشند.

متابولیسم اتیلن گلیکول و متانول به محصولات سمی‌شان می‌تواند با مهار آنزیم الکل دهیدروژناز در رقابت با دارو، (مانند فومپیزول) مسدود شود. اتانول هم پادزهر مؤثری است ولی به‌دست آوردن سطح خونی ایمن و مؤثر می‌تواند مشکل باشد.

آهن و سایر فلزات

آهن به طور گسترده‌ای به صورت تجویز شده به عنوان فرآورده‌های ویتامینی مصرف می‌شود و علت شایع مرگ به علت مسمومیت دوران کودکی است. ۱۲–۱۰ قرص مولتی ویتامین و آهن می‌تواند بیماری جدی در کودک ایجاد کند. مسمومیت با سایر فلزات (سرب، جیوه، آرسنیک) نیز به خصوص در صنعت،

مـهم است، فـصل ۳۳، ۵۶ و ۵۷ را بـرای اطـلاع از جـزئیات مسمومیت با آهن و سایر فلزات مطالعه کنید.

اپیوییدها

اپیوییدها (اپیوم، مورفین، هروئین، مـپریدین، مـتانول و غـیره) داروهـای شـایعی در سوءمصرف هسـتند (فـصول ۳۱ و ۳۲ را ببینید) و مصرف زیـاد آنـها نـتیجه شـایع فـروش تـرکیبات بـا استانداردهای پایین در خیابان است. فصل ۳۱ را جهت اطلاع از جزئیات مصرف زیاد اپیویید و درمان آن مطالعه کنید.

گزش مار زنگی

در ایالات متحده، مار زنگی از شایع‌ترین خزندگان سمی می‌باشد. گزش‌ها به ندرت کشنده‌اند و ۲۰ درصد آنها فاقد زهر هستند. با این وجود، حدود ۶۰ درصد گزش‌ها، عوارض واضحی به دلیـل آنزیم‌های مخرب در زهر، ایجاد می‌کنند. شواهد گزش مار زنگی شـامل مـوارد زیـر است: درد شـدید، تـورم، کـبودی، تـاول خونریزی‌دهنده و آثار آشکار نیش. آثار سیستمیک شامل تهوع، استفراغ، فاسیکولاسیون عضلانی، سوزش، احساس مزه فـلزی در دهان، شوک و کوآگولوپاتی سیستمیک به همراه طولانی‌شدن زمان انعقاد و کاهش تعداد پلاکت‌ها نیز بروز می‌کند.

مطالعات نشان دادند که درمان‌های حـیطه اورژانس مـانند برش و مکش، تورنیکه و کیسه یخ، بسیار مخرب هستند تا مفید، پرهیز از حرکت غیر ضروری به محدودکردن انتشار زهر کمک می‌کند. درمان قطعی وابسته به پازدهر داخل وریدی است و باید هر چه زودتر تجویز شود.

تئوفیلین

اگرچه امروزه به طور شایعی با آگونیست‌های β جایگزین شده‌اند، تئوفیلین همچنان در درمان اسپاسم برونشی با بعضی بـیماران آسـمی و بـرونشیت استفاده مـی‌گردد (فـصل ۲۰ را بـبینید). قرص‌های با دوز ۳۰–۲۰ می‌توانند مسمومیت جدی یا کشـنده ایجاد کنند. مسمومیت مزمن یا تحت حاد تـئوفیلین در نـتیجه مصرف بیش از حد تصادفی یا مصرف داروهایی که با متابولیسم آن تـداخـل دارنـد، ایـجاد مـی‌گردد (مـانند سـایمتیدین، سیپروفلوکساسین، اریترومایسین، فصل ۴ را ببینید).

به همراه سینوس تاکی‌کاردی و لرزش، تـهوع نـیز بـعد از مصرف زیاد شایع است. افت فشارخون، تاکی‌کاردی، هیپوکالمی، و هیپرگلیسمی نیز ممکن است رخ دهد (احتمالاً به علت فعالیت β_2 آدرنرژیک). علت این فعالیت کاملاً شناخته نشده است، اما اثرات را می‌توان با تجویز β بلاکر رفع نمود. آریتمی‌های قلبی شامل تاکی‌کاردی دهلیزی، انقباض زودرس بطنی و تاکی‌کاردی بطنی می‌باشد. در مسمومیت شدید (مانند مصرف زیاد حاد بـا سطح سرمی بالاتر از ۱۰۰mg/dL)، تشنج اغلب رخ می‌دهد که معمولاً به ضدتشنج‌های معمول، مقاوم است. مسمومیت ممکن است چند ساعت بعد از مصرف قـرص‌های پـیوسته رهش، بـه تأخیر بیفتد.

درمان‌های حمایتی عمومی باید لحاظ شود. رفـع آلودگـی روده به واسطه دوزهای مکرر زغال فعال شده و شستشوی کامل روده، انجام می‌شود. پروپرانولول یا سایر مسـدودکننده‌های بـتا (مانند اسمولول) پـادزهرهای مـفیدی بـرای افت فشـارخـون و تاکی‌کاردی به واسطه β می‌باشند. مصرف فنوباربیتال نسبت به فـنی‌توئین بـرای درمـان تشـنج تـرجیح داده مـی‌شود؛ اکـثر ضدتشنج‌ها مؤثر نیستند. هـمودیالیز بـرای افـرادی کـه غـلظت سرمی بالاتر از ۱۰۰mg/dL دارند و برای تشـنج‌های مـقاوم در بیماران با سطوح پایین‌تر، توصیه می‌شود.

پاسخ مطالعه مورد

مصرف بیش از حد بوپروپیون می‌تواند سبب تشنج شود که اغلب به‌صورت راجعه بوده و یا طولانی است. تشنج ناشی از دارو با مصرف وریدی بنزودیازپین‌ها نظیر لورازپام یا دیازپام درمان می‌شود. در صورتی‌که این داروها مؤثر واقع نشـدند فنوباربیتال یا سایر سرکوب‌کننده‌های سیستم عصبی مرکزی نیز ممکن است به کار رود. برای پیشگیری از سمیت ناشی از داروی بلعیده شده و جلوگیری از جذب سیستمیک آن زغال فعال به‌صورت خوراکی و یا لوله‌های نازوگاستریک استفاده می‌شود.

بخش دهم: عناوین ویژه

فصل

۵۹ جنبه‌های خاص فارماکولوژی حوالی زایمان و کودکان

اثرات دارو بر جنین و نوزادان تازه به دنیا آمده، براساس اصول عمومی بیان شده در فصل ۱ این کتاب می‌باشد. با این وجود، فرضیه فیزیولوژیکی که این قوانین فارماکولوژیک در آنها اثر می‌کند، در زنان باردار و شیرخواران در حال رشد، متفاوت است. در حال حاضر، فاکتورهای فارماکوکینتیکی خاصی که در این بیماران مؤثرند، در حال روشن‌شدن هستند، در حالی که اطلاعات دربارهٔ تفاوت‌های فارماکودینامیکی (مانند ویژگی‌ها و پاسخ‌های گیرنده‌ها) همچنان ناقص است.

درمان دارویی در بارداری

فارماکوکینتیک

بیشتر داروهایی که زنان باردار مصرف می‌کنند، می‌توانند از جفت عبور کنند و رویان و جنین در حال رشد را در معرض اثرات فارماکولوژیک و تراتوژنیک آن‌ها قرار دهند. عوامل حیاتی که انتقال جفتی دارد و اثرات دارو بر جنین را تحت تأثیر قرار می‌دهد شامل موارد زیر است: ۱) ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی دارو ۲) سرعت عبور دارو از جفت و مقدار دارویی که به جنین می‌رسد ۳) طول دوره تماس دارو ۴) ویژگی‌های توزیع در بافت‌های مختلف جنین ۵) مرحله رشد جفتی و جنینی در زمان تماس با دارو و ۶) اثرات داروهای ترکیبی مورد استفاده .

A. حلالیت در چربی

همان طور که در مورد سایر غشاهای بیولوژیک صدق می‌کند، عبور دارو از خلال جفت، وابسته به حلالیت در چربی و میزان یونیزاسیون دارو است. داروهای چربی دوست، تمایل به گسترش سریع در جفت دارند و وارد جریان خون جنین می‌شوند. برای مثال، تیوپنتال، داروی معمول مورد استفاده در جراحی سزارین، از جفت تقریباً به سرعت عبور می‌کند و می‌تواند سبب آرام‌بخشی یا آپنه در نوزاد تازه به دنیا آمده شود. داروهای به شدت یونیزه مانند سوکسینیل کولین و توبوکورارین نیز در جراحی سزارین مورد استفاده قرار می‌گیرند، از جفت به آرامی عبور می‌کنند و به غلظت بسیار کمی در جنین می‌رسند. نفوذ ناپذیری جفت به ترکیبات قطبی بیشتر نسبی است تا مطلق. اگر گرادیان غلظت مادر به جنین به میزان کافی برسد، ترکیبات قطبی با مقادیر قابل اندازه‌گیری از جفت عبور می‌کنند. سالیسیلات، که اغلب در pH فیزیولوژیکَ کاملاً یونیزه است، از جفت به سرعت عبور می‌کند. این حالت به این علت رخ می‌دهد که مقادیر کم سالیسیلات که یونیزه نیست، به شدت محلول در چربی است.

B. اندازه مولکولی و pH

وزن مولکولی دارو نیز سرعت عبور و مقدار داروی عبوری از خلال جفت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. داروها با وزن مولکولی

۵۰۰–۲۵۰ می‌توانند به آسانی از جفت عبور کنند که به حلالیت در چربی و میزان یونیزاسیون آنها وابسته است؛ داروهایی که وزن مولکولی ۱۰۰۰–۵۰۰ دارند با کمی سختی از جفت عبور می‌کنند؛ و داروها با وزن مولکولی بیشتر از ۱۰۰۰، به میزان کمی از جفت عبور می‌کنند. مورد مهم استفاده بالینی از این خاصیت، انتخاب هپارین به عنوان ضد لخته در زنان باردار است. با آنکه هپارین مولکول بسیار بزرگی است (و قطبی)، قادر به عبور از جفت نیست. برخلاف وارفارین، که تراتوژن است و نباید در سه ماهه اول و بعد از آن مورد استفاده قرار گیرد (تا زمانی مغز در حال تکامل است)، هپارین را می‌توان بدون خطر در زنان باردار که داروی ضد لخته نیاز دارند، تجویز کرد. با این حال جفت حاوی ناقلان دارو است، که می‌توانند مولکول‌های بزرگ‌تری را به جنین برسانند. برای مثال، انواعی از آنتی‌بادی‌های مادری از جفت عبور می‌کنند که ممکن است منجر به مرگ و میر جنینی شوند، این پدیده در مواردی مانند ناسازگاری Rh رخ می‌دهد. با توجه به اینکه pH خون مادر ۷/۴ بوده و pH خون جنینی ۷/۳ است داروهای بازی ضعیف با pKa بالای ۷/۴ در بخش جنینی بیشتر یونیزه می‌شوند که سبب به دام افتادن بیشتر یون‌ها و افزایش سطح دارو در بخش جنینی می‌شود (فصل ۱ یونیزاسیون اسیدها و بازهای ضعیف را ببینید).

C. ناقلان جفتی

در طول دهه گذشته، ناقلان دارویی زیادی در جفت همراه با افزایش شناخت اثرات آنها بر انتقال دارو به جنین، شناسایی شده‌اند. برای مثال، ناقل P ـ گلیکوپروتئین به وسیله ژن MDR1 کد شده، و انواعی از داروها را به جریان خون مادری بر می گرداند از جمله داروهای ضد سرطان (مانند وین‌بلاستین، دوکسوروبیسین) و سایر عوامل. به طور مشابه، مهارکننده‌های پروتئاز ویروسی که سوبسترای P ـ گلیکوپروتئین هستند، به غلظت جنینی کمی می‌رسند که ممکن است به دلیل این اثر خطر عفونت عمودی (Vertical) HIV از مادر به جنین افزایش یابد. داروهای پایین آورنده قند خون نظیر گلی‌بورید در جنین در مقایسه با مادر غلظت کمتری را نشان می‌دهد. مطالعات اخیر اثبات کردند که این عامل از جریان خون جنین به وسیله ناقل BCRP و MRP3 واقع در حاشیه مسواکی غشای جفتی، خارج می‌گردد. علاوه بر آن اتصال پروتئین بسیار بالای گلی بورید در مادران (بیش از ۹۸/۸٪) در کاهش میزان سطح آن در خون نوزاد نسبت به مادران را کاهش می‌دهد.

D. اتصال به پروتئین

میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما، (به‌خصوص آلبومین) ممکن است سرعت انتقال و میزان انتقال را تحت تأثیر قرار دهد. با این وجود، اگر ترکیبی بسیار محلول در چربی باشد (مانند بعضی گازهای بیهوشی)، توسط اتصال به پروتئین تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. انتقال این داروهای بسیار محلول در چربی و سرعت تعادل کلی بسیار وابسته (و متناسب) با جریان خون جفتی است. بدان علت است که داروهای بسیار محلول در چربی درطول غشاهای جفتی بسیار سریع عبور می‌کنند بنابراین سرعت تعادل کلی آنها وابسته به غلظت آزاد دارو در دوطرف نیست. اگر دارویی حلالیت در چربی کمی دارد و یونیزه است، انتقال آن آهسته است و احتمالاً با اتصال به پروتئین‌های پلاسمای مادری تضعیف می‌شود. تفاوت در اتصال به پروتئین نیز مهم است، زیرا بعضی داروها، اتصال پروتئینی مادری بیشتری از جنین دارند، زیرا تمایل کمی به اتصال به پروتئین‌های جنینی دارند. این موضوع برای سولفانامیدها، باربیتورات‌ها، فنی‌توئین و عوامل بیهوشی موضعی نشان داده شده است. همانگونه که در بالا اشاره شد.

E. متابولیسم جفتی و جنینی دارو

دو مکانیسمی که جنین را از داروهای جریان خون مادر حفظ می‌کنند، شامل موارد زیر است: ۱) جفت خود نقش سد نیمه نفوذپذیر و محلی برای متابولیسم داروهای عبوری از آن را ایفا می‌کند. چندین نوع واکنش‌های اکسیداسیون آروماتیک (مانند هیدروکسیلاسیون، N- دآلکیلاسیون، دمتیلاسیون) در بافت جفت رخ می‌دهد. فنوباربیتال به این روش اکسیده می‌شود. برعکس، این احتمال وجود دارد که ظرفیت متابولیسم جفت منجر به ایجاد متابولیت‌های سمی شود و بنابراین جفت سمیت را تشدید کند (مانند اتانول، بنزپیرین‌ها)، ۲) داروهایی که از جفت می‌گذرند از راه ورید نافی وارد جریان خون جنینی می‌شوند. در حدود ۶۰–۴۰ درصد جریان خون وریدی ناف وارد کبد جنین می‌شود؛ باقی‌مانده کبد را بای‌پس می‌کند و وارد جریان خون عمومی جنین می‌شود. دارویی که وارد کبد می‌شود، ممکن است در آغاز قبل از ورود به جریان خون جنینی به طور نسبی متابولیزه شود. به علاوه، نسبت بالایی از داروی موجود در شریان نافی (که به جفت بر می‌گردد) ممکن است در طول جفت به سمت ورید نافی شانت شود و دوباره وارد کبد شود. این موضوع باید مورد توجه باشد که متابولیت‌های بعضی داروها ممکن است بسیار فعال‌تر از ترکیبات مادر باشند و ممکن است روی جنین اثر نامطلوب بگذارد.

فارماکودینامیک

A. فعالیت‌های دارویی در مادر

اثرات داروها بر بافت‌های تولید مثلی زن باردار (پستان، رحم، غیره) گاهی اوقات با توجه به محیط درون زیر مناسب در مراحلی از بارداری، تغییر می‌کنند. اثر دارو بر سایر بافت‌های مادری (قلب، ریه‌ها، کلیه‌ها، سیستم عصبی مرکزی، غیره) با بارداری به طور واضحی تغییر نمی‌کند، اگرچه زمینه فیزیولوژیک (برون‌ده قلبی، جریان خون کلیه و غیره) ممکن است تغییر یابد و مصرف داروهایی را ایجاب کند که همان زن در صورتی که باردار نباشد، نیاز ندارد. برای مثال، گلیکوزیدهای قلبی و دیورتیک‌ها ممکن است زمانی که نارسایی قلبی به وسیله افزایش بار کاری قلبی در بارداری ایجاد می‌شود، نیاز باشد، یا برای کنترل گلوکز خون در دیابت وابسته به بارداری، انسولین نیاز باشد.

B. اعمال درمانی دارو در جنین

درمان‌شناسی جنین، شاخه جدیدی در فارماکولوژی حوالی زایمان است که شامل تجویز دارو به زن باردار است که هدف دارو جنین است. در حال حاضر، کورتیکواستروییدها، برای تحریک بلوغ ریه جنین زمانی که انتظار تولد زودرس باشد، استفاده می‌شوند. فنوباربیتال، زمانی که به زن باردار حوالی زایمان تجویز می‌شود، می‌تواند آنزیم‌های کبدی جنینی مسئول گلوکورونیداسیون بیلی‌روبین را القا کند، و بروز زردی در نوزادان زمانی که فنوباربیتال تجویز می‌شود کمتر خواهد بود. قبل از آن که نور درمانی برای درمان هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم نوزادی ترجیح داده شود، فنوباربیتال در این موارد استفاده می‌شده است. تجویز فنوباربیتال به مادر، به تازگی برای کاهش خطر خونریزی داخل جمجمه‌ای در نوزادان زودرس، پیشنهاد شده است. با این وجود، مطالعات تصادفی بزرگی در اثبات این اثر شکست خورده‌اند. داروهای ضد آریتمی نیز برای درمان آریتمی‌های قلبی جنین به مادر تجویز می‌شوند، اگرچه کارآیی آنها با مطالعات کنترل شده اثبات نشده است، دیگوکسین، فلکائینید، پروکایین آمید و وراپامیل و سایر عوامل ضد آریتمی در موارد مختلف مؤثر نشان داده شده‌اند. در طول دهه گذشته، نشان داده شد که مصرف زیدوودین در مادر انتقال HIV را از مادر به جنین تا $\frac{2}{3}$ کاهش می‌دهد و مصرف ترکیبی سه عامل ضد آریتمی می‌تواند عفونت جنینی را تقریباً همیشه حذف کند (فصل ۴۹ را ببینید).

C. عوارض دارویی قابل پیش‌بینی در جنین

مصرف مزمن اپیوییدها توسط مادر ممکن است موجب وابستگی جنینی و نوزاد شود. این وابستگی ممکن است بعد از زایمان به صورت سندرم قطع مصرف در نوزاد، تظاهر یابد. مسمومیت دارویی نادرتری در جنین به واسطه مصرف مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین در طول بارداری، ایجاد می‌گردد. این داروها می‌توانند منجر به آسیب واضح و غیر قابل برگشت کلیوی در جنین شوند و بنابراین آنها در بارداری منع مصرف دارند. اثرات جانبی ممکن است به تاخیر بیفتد، مانند جنین‌های دختری که با دی اتیل استیل بسترول (DEB) تماس یافته‌اند، ممکن است خطر آدنوکارسینوم واژن بعد از بلوغ افزایش یابد.

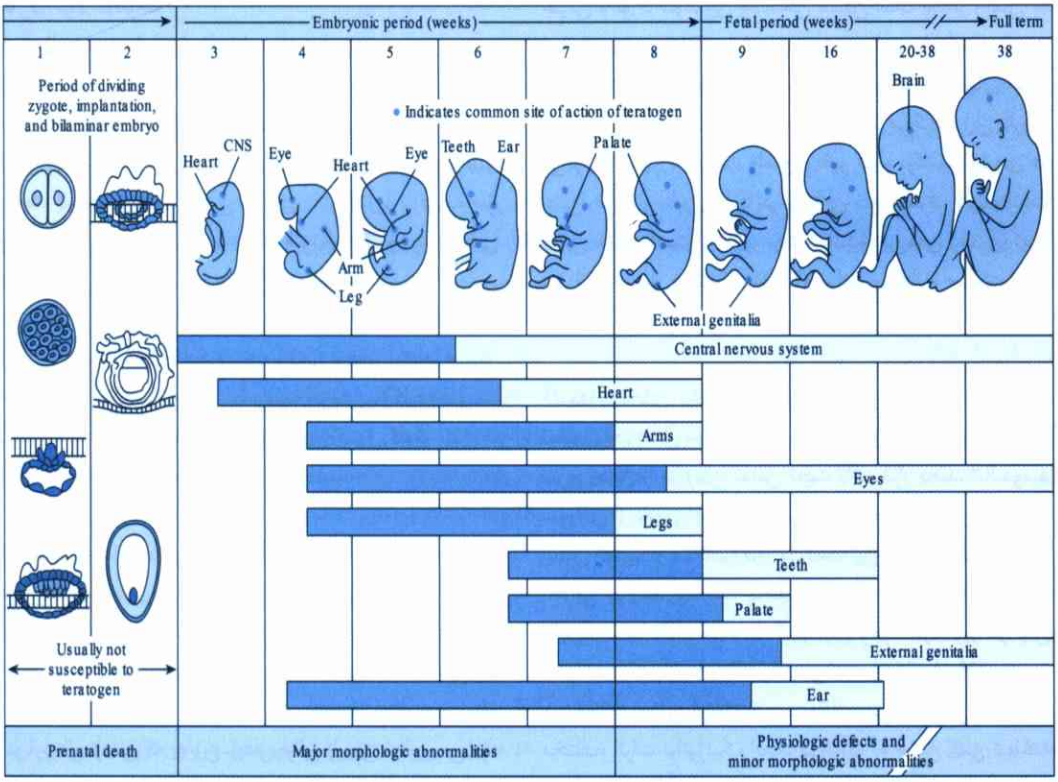
D. فعالیت‌های تراتوژنیک دارویی

تماس واحد داخل رحمی با دارو می‌تواند ساختارهای در حال رشد سریع جنین را در زمان تماس تحت تأثیر قرار دهد. تالیدومید نمونه‌ای از دارویی است که عمیقاً رشد اندام‌ها را در بعد از یک تماس کوتاه، تحت تأثیر قرار می‌دهد. این تماس باید در زمان بحرانی در رشد اندام‌ها باشد. خطر ایجاد فوکوملیا[1] در اثر تالیدومید، در طول هفته ۷-۴ بارداری وجود دارد، زیرا در این زمان است که بازوها و پاها رشد می‌کنند. (شکل ۱-۵۹).

۱. مکانیسم‌های تراتوژنیک ــ مکانیسمی که با آن داروهای مختلف، اثرات تراتوژنیک ایجاد می‌کنند، به میزان کمی شناخته شده‌اند و احتمالاً چند عاملی هستند. برای مثال، داروهایی ممکن است اثر مستقیم بر بافت‌های مادری و به طور ثانویه اثرات غیر مستقیم بر جنین داشته باشد. داروها ممکن است با عبور اکسیژن یا مواد غذایی از جفت تداخل ایجاد کنند و بنابراین اثراتی بر بافت‌هایی از جنین با فعالیت متابولیک سریع، داشته باشند. سرانجام، داروها ممکن است اعمال مستقیم مهمی بر فرآیند تمایز در رشد بافت‌ها داشته باشند. برای مثال، ویتامین A (رتینول)، اثرات مستقیم تمایزی مهمی در بافت‌های طبیعی دارد. آنالوگ‌های متعدد ویتامین A (ایزوترتینوئین، اترتینات) تراتوژن‌های قدرتمندی هستند، بنابراین فرآیندهای طبیعی تمایز را تغییر می‌دهند. سرانجام به نظر می‌رسد نقص یک ماده بحرانی، در بعضی انواع ناهنجاری‌ها نقش ایفا می‌کند. برای مثال، به نظر می‌رسد مصرف مکمل‌های فولیک اسید در طول بارداری، بروز نقایص لوله عصبی را کاهش دهد (مانند اسپینا بیفیدا).

تداوم تماس با تراتوژن ممکن است اثرات تجمعی ایجاد کند یا ارگان‌های متعددی که در حال گذر از مراحل مختلف رشد هستند را تحت تأثیر قرار دهد. سوءمصرف مزمن دوزهای بالای

1- Phocomelia



شکل ۱-۵۹. دیاگرام شماتیک دوره‌های حیاتی رشد انسان.

اتانول در طول بارداری به خصوص در سه ماهه اول و دوم ممکن است منجر به سندرم جنین الکلی شود (فصل ۲۳ را ببینید). در این سندرم، سیستم عصبی مرکزی، رشد و نمو صورت ممکن است تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

۲. تعریف یک تراتوژن ــ برای آن که یک فرآیند یا ماده مورد نظر را تراتوژن در نظر بگیریم باید (۱) منجر به مجموعه‌ای مشخص از ناهنجاری‌ها شود، حاکی از این که برای اعضای هدف خاصی اختصاصی است؛ (۲) اثرات خود را در مرحله خاصی از رشد جنین ایجاد کند مانند طول دوره محدودی از ارگانوژنز ارگان‌های هدف (شکل ۱-۵۹)؛ و (۳) بروز وابسته به دوزی را نشان دهد. بعضی داروها با اثرات تراتوژنیک یا سایر اثرات جانبی در بارداری در جدول ۱-۵۹ فهرست شده‌اند. اثرات تراتوژن فقط به ناهنجاری‌های بزرگ محدود نمی‌شود، بلکه شامل محدودیت رشد داخل رحمی (مانند، تدخین سیگار)، سقط (مانند، الکل)، تولد نوزاد مرده (مانند، تدخین سیگار)، و تأخیر عصبی شناختی (مانند، الکل) هم می‌شود.

سیستم گسترده FDA برای توان تراتوژنیک (جدول ۲-۵۹) تلاشی برای درجه‌بندی خطر تراتوژنیک از A (ایمن) تا X (خطر قطعی تراتوژنیک در انسان) نموده است. این سیستم به علت عدم اعتبار و عدم قابلیت عملی مورد نقد قرار گرفته است. برای مثال داروهای متعددی که X نشانگذاری شده‌اند (مانند ضدبارداری‌های خوراکی) شواهدی دال بر ایمن‌بودن در انسان، نشان داده‌اند. دیازپام و سایر بنزودیازپین‌ها برچسب "D" برخلاف شواهدی دال بر خطر کشندگی در انسان، دریافت کرده‌اند. در حال حاضر FDA در حال تبدیل سیستم خود را از سیستم درجه‌بندی A، B، C به عبارات گویایی است که دانسته‌های بر پایه شواهد را در مورد هر دارو از نظر خطر و ایمنی برای جنین خلاصه می‌کند.

جدول ۱-۵۹ داروهای با اثر جهش‌زایی یا سایر اثرات جانبی واضح بر جنین

دارو	سه ماهه بارداری	اثرات
مهارکننده‌های ACE	هر ۳ دوره، به خصوص سه ماهه ۲ و ۳	آسیب کلیوی، هایپوکالیواری
آمینوپترین	سه ماهه اول	ناهنجاری‌های ظاهری متعدد
آمفتامین	هر سه دوره	الگوهای تکاملی ناهنجار، کاهش عملکردهای یادگیری
آندروژن	سه ماهه ۲ و ۳	عضله‌سازی جنین مونث
ضدافسردگی، سه حلقه‌ای	سه ماهه سوم	علایم قطع مصرف نوزادی در مواردی با مصرف کلومیپرامین، دزیپرامین و ایمی‌پرامین گزارش شده است.
باربیتورات	هر سه دوره	مصرف مزمن می‌تواند وابستگی جنین را به دنبال داشته باشد.
بوسولفان	هر سه دوره	ناهنجاری‌های مادرزادی مختلف، وزن کم تولد
کاربامازپین	سه ماهه اول	نقایص لوله عصبی
کلوپروپامید	هر سه دوره	هیپوگلیسمی نوزادی علامتدار طول کشیده
کلومیپرامین	سه ماهه سوم	لتارژی نوزاد، هیپوتونی، سیانوز، هیپوترمی
کوکایین	هر سه دوره	افزایش خطر سقط خود به خود، کنده‌شدن جفت و تولد زودرس، سکته مغزی نوزاد، نقایص تکاملی و کاهش عملکردهای یادگیری
سیکلوفسفامید	سه ماهه اول	ناهنجاری‌های مادرزادی مختلف
سیتارابین	سه ماهه اول و دوم	ناهنجاری‌های مادرزادی مختلف
دیازپام	هر سه دوره	مصرف مزمن می‌تواند سبب وابستگی نوزاد شود
دی‌اتیل استیل بسترول	هر سه دوره	آدنوم واژن، آدنوکارسینومای واژینال Cleal cell
اتانول	هر سه دوره	خطر سندرم جنین الکلی و نقایص تکامل عصبی وابسته به الکل
اترتینات	هر سه دوره	خطر بالای ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد
هرویین	هر سه دوره	مصرف مزمن می‌تواند سبب وابستگی نوزاد گردد.
یدید	هر سه دوره	گواتر مادرزادی، هیپوتیروییدیسم
متادون	هر سه دوره	مصرف مزمن می‌تواند سبب وابستگی نوزاد گردد.
لیتیوم	سه ماهه اول	آنومالی ابشتاین
ایزوترتینوئین	هر سه دوره	خطر بسیار زیاد ناهنجاری CNS، گوش، صورت و سایر ناهنجاری‌ها
متوتروکسات	سه ماهه اول	ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد
متیل تیواوراسیل	هر سه دوره	هیپوتیروییدیسم
مترونیدازول	سه ماهه اول	ممکن است موتاژن باشد (از مطالعات حیوانی؛ شواهدی بر اثر تراتوژن یاموتاژن در انسان نیست)
میزوپروستول	اول	سکانس موبیوس
مایکوفنولات مفتیل	اول	ناهنجاری عمده صورت، اندام‌ها، و دیگر ارگان‌ها
حلال‌های آلی	سه ماهه اول	ناهنجاری‌های متعدد
میزوپروستول	سه ماهه اول	Mobius sequence
پنی‌سیلامین	سه ماهه اول	Cutis laxa، سایر ناهنجاری‌های مادرزادی
فن‌سیکلیدین	هر سه دوره	آزمون غیرطبیعی عصبی، رفلکس مکش و تغذیه ضعیف
فنی‌توپین	هر سه دوره	سندرم هیدانتوئین جنینی
پروپیل تیواوراسیل	هر سه دوره	گواتر مادرزادی

جدول ۱-۵۹ داروهای با اثر جهش‌زایی یا سایر اثرات جانبی واضح بر جنین (ادامه)

دارو	سه ماهه بارداری	اثرات
سیگار (دود تنباکو)	سه ماهه اول	عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی، نابالغی، سندرم مرگ ناگهانی جنین، عوارض پری‌ناتال
مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین (SSRIs)	سه ماهه سوم	سندرم ترک نوزادی، افزایش فشار خون ریوی پایدار در نوزادان تازه متولدشده
تاموکسیفن	هر سه دوره	افزایش خطر سقط خودبه خود یا آسیب جنینی
تتراسایکلین	سه ماهه اول	تغییر رنگ و نقایص دندان و تغییر رشد استخوان
تالیدومید	سه ماهه اول	فوکوملیا (کوتاهی یا نبود استخوان‌های بلند اندام‌ها) و بسیاری‌ناهنجاری‌های‌داخلی
تری‌متادیون	هر سه دوره	ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد
اسید والپروئیک	هر سه دوره	نقایص لوله عصبی، ناهنجاری‌های قلبی و اندام‌ها
وارفارین	سه ماهه اول	پل بینی هیپوپلاستیک
	سه ماهه دوم	ناهنجاری‌های CNS
	سه ماهه سوم	خطر خونریزی، قطع مصرف یک ماه قبل از زایمان

جدول ۲-۵۹ طبقه‌بندی FDA در مورد خطر جهش‌زایی

طبقه	توضیح
A	مطالعات کنترل شده در زنان در توضیح خطر بر جنین در سه ماهه اول شکست خوردند (و شواهدی بر وجود خطر در سه ماهه سوم نیست) و احتمال آسیب جنینی به نظر نمی‌رسد.
B	اگرچه مطالعات تولید مثلی حیوانات خطر جنینی را نشان نمی‌دهد، اما مطالعات کنترل شده زنان باردار یا مطالعات تولید مثلی حیوانات اثرات جانبی را نشان می‌دهند (بیشتر از کاهش در باروری) که در مطالعات کنترل شده در زنان در سه ماهه اول اثبات نشده است (و شواهدی بر وجود خطر در سه ماهه دوم نیست
C	اگرچه مطالعات حیوانی اثرات جانبی بر جنین را آشکار کردند (تراتوژنی یا آمبریوسیدال یا سایر) ولی مطالعات کنترل شده‌ای در زنان یا حیوانات موجود نیست. دارو باید تنها زمانی که فواید بر خطرات بالقوه بر جنین غلبه می‌کند، تجویز شود.
D	شواهد مثبتی از خطرات بر جنین انسان موجود است، اما فواید مصرف در زنان باردار ممکن است علی‌رغم خطرات، قابل‌قبول باشد (برای مثال اگر دارو در شرایط تهدیدکننده حیات مورد نیاز باشد یا برای یک بیماری جدی که داروهای ایمن‌تر نمی‌توان استفاده کرد یا مفید نیستند)
X	مطالعات انسانی یا حیوانی، ناهنجاری جنینی را نشان دادند یا شواهد خطرات جنینی براساس تجارب انسانی موجوداست، یا هر دو، و خطر مصرف دارو در زنان باردار به وضوح در هر شرایطی بر فواید غلبه می‌کند. مصرف دارو در زنی که باردار است یا قصد بارداری دارد، ممنوعیت دارد.

۳. مشاوره با زنان در مورد خطر تراتوژنیک ــ از زمان فاجعه تالیدومید، تصور می‌شود هر دارویی، قدرت تراتوژنی در انسان دارد، در حالی که در حقیقت کمتر از ۳۰ داروی این گونه شناسایی شده‌اند و صدها عامل دیگر ثابت شدند که ایمن هستند. با توجه به سطوح بالای اضطراب در میان زنان باردار و این که نیمی از بارداری‌ها در آمریکای شمالی بدون برنامه‌ریزی هستند، هر سال چند هزار زن نیازمند مشاوره در مورد تماس با داروها، مواد شیمیایی و پرتوتابی هستند. در برنامه Mother risk در تورنتو، هزاران زن هر ماهه مشاوره می‌شوند و مشاوره‌های بسیاری برای جلوگیری از سقط‌های غیرضروری ثبت شده‌اند. پزشکانی که مسئول ارایه چنین مشاوره‌هایی به زنان باردار هستند باید مطمئن شوند که زنان دریافته‌اند که خطر پایه تراتوژنیک در بارداری (یعنی خطر ناهنجاری نوزادی در غیاب هر تماس تراتوژنیک) حدود ۳ درصد است. همچنین پرداختن به خطرات مادری ـ جنینی شرایط درمان نشده در صورتی‌که دارو منع شده است، اهمیت دارد. مطالعات اخیر بیانگر عوارض جدی در زنانی بوده است که مصرف مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین را در درمان افسردگی در بارداری را قطع کردند.

درمان دارویی در شیرخواران و کودکان

فرآیندهای فیزیولوژیکی که بر متغیرهای فارماکوکینتیک در شیرخوار تأثیر می‌گذارند، در سال اول زندگی به خصوص چند ماه اول، تغییر قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کنند. بنابراین، توجه خاصی باید به فارماکوکینتیک در این گروه معطوف شود. تفاوت‌های فارماکوکینتیک بین کودکان و سایر بیماران به‌طور مفصل مورد بررسی واقع نشده و احتمالاً استثناهای کوچکی برای بافت‌های هدف خاصی که در زمان تولد یا بلافاصله بعد از آن بلوغ می‌یابند (مانند مجرای شریانی) وجود دارد.

جذب دارو

جذب دارو در شیرخواران و کودکان از همان اصول کلی در بالغین پیروی می‌کند. فاکتورهای یگانه‌ای که جذب دارو را تحت تأثیر قرار می‌دهند، شامل جریان خون در محل تجویز است که بسته به شرایط فیزیولوژیک شیرخوار یا کودک تعیین می‌شود در تجویزهای خوراکی، عملکرد گوارشی چند روز بلافاصله بعد از تولد تغییر می‌کند. سن بعد از تولد نیز تنظیم جذب دارو را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

A. جریان خون در محل تجویز

در نوزادان نیز مانند بزرگسالان جذب بعد از تزریق داخل عضلانی یا زیرجلدی، بیشتر بستگی به، سرعت جریان خون در عضله یا ناحیه زیرجلدی دارد. شرایط فیزیولوژیکی که ممکن است جریان خون به این نواحی را کاهش دهد، شامل شوک قلبی عروقی، انقباض عروقی به واسطه عوامل مقلد سمپاتیک، و نارسایی قلبی است. با این وجود، نوزادان مریض زودرس نیازمند تزریقات داخل عضلانی، ممکن است توده عضلانی بسیار کمی داشته باشند. با کم‌بودن خونرسانی محیطی به این نواحی، مسئله بغرنج‌تر می‌شود. در این موارد، جذب نامنظم می‌شود و پیش‌بینی مشکل می‌شود، چراکه دارو ممکن است در عضله باقی‌مانده و بسیار آهسته‌تر از انتظار جذب شود. اگر خونرسانی ناگهان بهبود یابد، افزایش ناگهانی و غیر قابل پیش‌بینی در میزان داروی ورودی به جریان خون ایجاد می‌شود که منجر به غلظت بالا و بالقوه سمی دارو می‌شود. مثال‌های داروهایی که به خصوص در این شرایط خطرناک هستند، شامل گلیکوزیدهای قلبی، آنتی‌بادی‌های آمینوگلیکوزید و ضدتشنج‌ها است.

B. عملکرد دستگاه گوارش

تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیک واضح در مسیر گوارشی نوزادان اندکی بعد از تولد روی می‌دهد. در نوزادان کاملاً رسیده (Full-term)، ترشح اسید معده بعد از تولد شروع می‌شود و سرانجام طی چند سال افزایش می‌یابد. در نوزادان زودرس، ترشح اسید معده بسیار آهسته است و بالاترین غلظت در چهارمین روز تولد ایجاد می‌شود. بنابراین، داروهایی که نسبتاً یا کاملاً با pH پایین محتویات معده غیرفعال می‌شوند را نباید خوراکی تجویز نمود.

زمان تخلیه معده طی روز اول یا همین حدود بعد از تولد، طولانی می‌گردد (تا ۸–۶ ساعت). بنابراین داروهایی که ابتدا در معده جذب می‌شوند، ممکن است بسیار کامل‌تر از تصور، جذب گردند. در داروهایی که در روده باریک جذب می‌شوند، اثرات درمانی ممکن است به تأخیر بیفتد. پریستالتیسم در نوزادان نامنظم است و ممکن است آهسته باشد. مقدار دارویی که در روده باریک جذب می‌شود ممکن است قابل پیش‌بینی نباشد؛ اگر پریستالتیسم آهسته باشد، بیشتر از مقدار معمول ممکن است دارو جذب شود، این امر منجر به سمیت بالقوه از دوز معمول استاندارد می‌شود. جدول ۳–۵۹ اطلاعات فراهمی زیستی خوراکی داروهای مختلفی در نوزادان را در مقایسه با کودکان بزرگ‌تر و بزرگسالان خلاصه کرده است. افزایش پریستالتیسم، مانند شرایط اسهال، حجم توزیع دارو را کاهش می‌دهد زیرا زمان تماس با سطح بزرگ جذبی روده کاهش یافته است.

فعالیت‌های آنزیم گوارشی در نوزادان کمتر از بزرگسالان است. فعالیت‌های آلفاآمیلاز و سایر آنزیم‌های پانکراسی در دئودنوم در نوزادان تا ۴ ماهه، کم است. نوزادان همچنین غلظت‌های کمی از اسیدهای صفراوی و لیپاز دارند که ممکن است جذب داروهای محلول در چربی را کاهش دهد.

توزیع دارو

همگام با تغییرات اجزای بدن طی نمو، حجم توزیع داروها نیز تغییر می‌کنند. درصد بالاتری از وزن بدن نوزاد نسبت به بزرگسالان را آب تشکیل می‌دهد (۷۵–۷۰ درصد در نوزادان - ۶۰–۵۰ درصد در بزرگسالان). تفاوت‌ها در بین نوزادان کاملاً رسیده (۷۰ درصد وزن بدن به صورت آب) و نوزادان زودرس کوچک (۸۵ درصد وزن بدن به صورت آب) مشاهده می‌شود. به طور مشابه، آب خارج سلولی ۴۰ درصد وزن بدن در نوزادان در مقایسه با ۲۰ درصد در بزرگسالان است. بیشتر نوزادان در ۴۸–۲۴ ساعت اول زندگی، دیورز را تجربه خواهند کرد. از آنجا که بیشتر داروها در فضای آب خارج سلولی توزیع می‌شوند، سایز (حجم) کمپارتمان آب خارج سلولی، در تعیین غلظت دارو در محل گیرنده‌ها مهم است. این به خصوص برای داروهای محلول

جدول ۳-۵۹ جذب خوراکی دارو (فراهمی زیستی) در مورد داروهای مختلف در نوزادان در مقایسه با کودکان و بالغین

دارو	جذب خوراکی
استامینوفن	کاهش یافته
آمپی‌سیلین	افزایش یافته
دیازپام	طبیعی
دیگوکسین	طبیعی
پنی‌سیلین G	افزایش یافته
فنوباربیتال	کاهش یافته
فنی‌توبین	کاهش یافته
سولفونامید	طبیعی

در آب (مانند آمینوگلیکوزیدها) مهم است و در داروهای محلول در چربی اهمیت کمتری دارد.

نوزادان زودرس، چربی بسیار کمتری از نوزادان کاملاً رسیده دارند. کل چربی بدن در نوزادان زودرس حدود ۱ درصد کل وزن بدن است که این میزان در نوزادان کاملاً رسیده، ۱۵ درصد است. بنابراین، ارگان‌هایی که معمولاً غلظت‌های بالایی از داروهای محلول در چربی بزرگسالان و کودکان بزرگ‌تر جمع‌آوری می‌کنند، ممکن است در نوزادان نارس مقادیر کمتری را جمع‌آوری کنند.

فاکتور مهم دیگری که توزیع دارو را تعیین می‌کند، اتصال به پروتئین‌های پلاسما است. آلبومین، پروتئین پلاسما با بیشترین ظرفیت اتصال است. در کل، اتصال دارو به پروتئین در نوزادان کاهش می‌یابد. این موضوع با داروهای بیهوشی موضعی، دیازپام، فنی‌توئین، آمپی‌سیلین و فنوباربیتال دیده شده است. بنابراین، غلظت داروی آزاد (غیرمتصل) در پلاسما ابتدا افزایش می‌یابد. از آنجایی که داروی آزاد اثر فارماکولوژیک را بروز می‌دهد، می‌تواند منجر به اثرات دارویی یا سمی بیشتری با وجود غلظت پلاسمایی طبیعی یا حتی کم دارو (متصل به اضافه غیرمتصل) گردد. دوزدرمانی یک دارو (مانند دیازپام) را برای بیمار در نظر بگیرید. غلظت داروی آزاد ۶mcg/L است. فرض کنید این غلظت داروی آزاد، اثرات دلخواه را در بیمار بدون هیچ عارضه‌ای ایجاد می‌کند. با این وجود، اگر این دارو به نوزاد زودرس با دوز مناسب برای وزن بدن، تجویز شود و غلظت کل داروی تولید شده ۳۰۰mcg/L باشد و اتصال به پروتئین تنها ۹۰ درصد باشد، غلظت داروی آزاد ۳۰mcg/L بیشتر خواهد بود. اگرچه غلظت آزاد بالاتر ممکن است منجر به حذف سریع‌تر شود (فصل ۳ را ببینید)، این غلظت ممکن است در ابتدا کاملاً سمی باشد.

بعضی داروها با بیلی‌روبین سرم در اتصال به آلبومین رقابت می‌کنند. داروهایی که به نوزادان دارای زردی تجویز می‌شوند، می‌توانند موجب جدایی بیلی‌روبین از آلبومین شوند. به علت نفوذپذیری بیشتر سد خونی مغزی نوزادان، مقادیر زیادی از بیلی‌روبین ممکن است وارد مغز شوند و سبب کرن ایکتروس گردند. این موضوع در واقع زمانی دیده می‌شود که آنتی‌بیوتیک‌های سولفونامید به نوزادان نارس به عنوان پروفیلاکسی علیه سپسیس تجویز می‌شوند. برعکس، بیلی‌روبین سرم به دلایل فیزیولوژیک یا به علت عدم سازگاری گروه خونی افزایش می‌یابد. بیلی‌روبین می‌تواند موجب جدایی یک دارو از آلبومین شود و غلظت آزاد دارو به طور قابل ملاحظه‌ای بالا رود. این حالت ممکن است بدون تغییر غلظت تام دارو رخ دهد و اثرات درمانی یا سمی بیشتری در غلظت‌های طبیعی ایجاد شود. این حالت در مورد فنی‌توئین نیز رخ می‌دهد.

متابولیسم دارو

متابولیسم بیشتر داروها در کبد رخ می‌دهد (فصل ۴ را ببینید). فعالیت‌های متابولیسم دارو مربوط به سیتوکروم P450 وابسته به اکسیدازهای با اعمال مختلف و آنزیم‌های کونژوگه‌کننده، به طور قابل ملاحظه‌ای در اوایل دوره نوزادی نسبت به سال‌های بعد کمتر است (۷۰-۵۰٪ مقادیر بزرگسالان). برهه‌ای در دوران نمو که فعالیت آنزیمی در آنجا حداکثر است، بستگی به سیستم آنزیمی خاص مورد سوال دارد. تشکیل گلوکورونید، بین سال‌های ۳ و ۴ زندگی به میزان بزرگسالان می‌رسد (برحسب kg وزن بدن). به علت کاهش توانایی نوزادان در متابولیزه‌کردن داروها، بسیاری داروها، سرعت کلیرانس آهسته و نیمه عمر دفعی طول کشیده‌ای دارند. اگر دوزها و برنامه مصرف دارو به طور متناسبی تغییر نکنند، این نارسی نوزاد را به اثرات سوء داروهایی به‌وسیله کبد متابولیزه می‌شوند مستعد می‌کند. جدول ۴-۵۹ توضیح داده است که چطور نیمه عمرهای دفعی داروها در نوزادان و بزرگسالان می‌تواند تفاوت داشته باشد و چطور نیمه عمرهای فنوباربیتال و فنی‌توئین در نوزاد وقتی به تدریج بزرگ می‌شود، کاهش می‌یابند. فرآیند بلوغ باید زمانی که دارو به این گروه سنی تجویز می‌شود در نظر گرفته شود، به خصوص در مواردی که داروها در دوره‌های بسیار طولانی تجویز می‌گردند.

مسئله دیگری که در نوزادان باید مدنظر باشد، این است که مادر دارویی دریافت کرده یا خیر (مثل فنوباربیتال) که بتواند بلوغ

جدول ۴-۵۹ مقایسه نیمه عمرهای دفعی داروهای مختلف در نوزادان و بزرگسالان

دارو	سن نوزاد	نیمه‌عمر (ساعت) در نوزادان	نیمه‌عمر (ساعت) در بزرگسالان
استامینوفن		۲/۲-۵	۰/۹-۲/۲
دیازپام		۲۵-۱۰۰	۴۰-۵۰
دیگوکسین		۶۰-۷۰	۳۰-۶۰
فنوباربیتال	۵-۰ روز	۲۰۰	۶۴-۱۴۰
	۱۵-۵ روز	۱۰۰	
	۳۰-۱ ماه	۵۰	
فنی‌توئین	۲-۰ روز	۸۰	۱۲-۱۸
	۱۴-۳ روز	۱۸	
	۵۰-۱۴ روز	۶	
سالیسیلات		۴/۵-۱۱	۱۰-۱۵
تئوفیلین	نوزاد	۱۳-۲۶	۵-۱۰
	کودک	۳-۴	

زودرس آنزیم‌های کبدی جنین را القا کند. در این موارد، توانایی نوزاد در متابولیزه‌کردن داروهای خاصی بیشتر از حد انتظار خواهد بود و ممکن است اثرات درمانی و غلظت پلاسمایی دارو زمانی که دوز معمول نوزاد تجویز می‌شود، کمتر دیده شود. در طی دوران نوپایی (۳۶-۱۲ ماهگی)، میزان متابولیک بسیاری داروها بیش از مقادیر بزرگسالان بوده، اغلب نیازمند دوزهای بیشتر به ازای کیلوگرم نسبت به زمان‌های بعدی زندگی است.

دفع دارو

سرعت فیلتراسیون گلومرولی در نوزاد تازه به دنیا آمده نسبت به شیرخوار بزرگ‌تر، کودکان یا بزرگسالان بسیار کمتر است و این محدودیت در طول روزهای اول زندگی باقی می‌ماند. با محاسبه براساس سطح بدن، فیلتراسیون گلومرولی در نوزادان تنها ۴۰-۳۰ درصد بزرگسالان است. سرعت فیلتراسیون گلومرولی حتی در نوزادانی که قبل از ۳۴ هفته رشد داخل رحمی به دنیا می‌آیند، نیز کمتر است در پایان هفته اول، سرعت فیلتراسیون گلومرولی و جریان پلاسمای کلیوی نسبت به روز اول ۵۰ درصد افزایش می‌یابد. در پایان هفته سوم، فیلتراسیون گلومرولی ۶۰-۵۰ درصد بزرگسالان است؛ پس از ۱۲-۶ ماه به مقادیر بزرگسالان می‌رسد (برحسب واحد سطح بدن). بنابراین داروهایی که وابسته به عملکرد کلیوی برای حذف هستند، در چند هفته اول زندگی، بسیار آهسته از بدن پاک می‌شوند. در نتیجه، در طی دوران نوپایی، از مقادیر بزرگسالان تجاوز نموده و اغلب نیازمند دوزهای بیشتر به ازای کیلوگرم نسبت به بزرگسالان، همان‌طور که قبلاً در مورد میزان متابولیک داروها شرح داده شد، می‌باشد.

پنی‌سیلین‌ها، به عنوان مثال، براساس مقایسه با سطح بدن در نوزادان نارس ۱۷٪ میزان بزرگسالان و براساس مقایسه وزن بدن در نوزادان نارس ۳۴٪ میزان بزرگسالان از بدن پاک می‌شود. دوز آمپی‌سیلین برای نوزاد، با سن کمتر از ۷ روز، ۵۰-۱۰۰mg/kg/d در ۲ دوز با فاصله ۱۲ ساعت است. برای نوزاد، سن بالاتر از ۷ روز، ۱۰۰-۲۰۰mg/kg/d در ۳ روز با فاصله ۸ ساعت تجویز می‌شود. سرعت کاهش یافته دفع کلیوی در نوزادان تحت درمان با آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی (کانامایسین، جنتامایسین، نئومایسین و استرپتومایسین) دیده شده است. دوز جنتامایسین در نوزاد بالای ۷ روز، ۵mg/kg/day در ۲ دوز هر ۱۲ ساعت است. دوز نوزادان در طی ۷ روز ۷/۵mg/kg/d در ۳ دوز در فاصله هر ۸ ساعت است. کل کلیرانس بدن از دیگوکسین، مستقیماً وابسته به عملکرد کلیوی کافی است و تجمع دیگوکسین زمانی که فیلتراسیون گلومرولی کاهش می‌یابد، می‌تواند رخ دهد. از آنجایی که عملکرد کلیوی در یک نوزاد بیمار در طول هفته‌ها و ماه‌های اول زندگی مطابق پیش‌بینی بهبود نیابد، تنظیم مناسب دوز و برنامه دارویی ممکن است بسیار سخت باشد. در این شرایط، تنظیم براساس غلظت‌های پلاسمایی دارو که در فواصل دوره درمانی اندازه‌گیری می‌شود، به بهترین نحو اجرا می‌شود.

با در نظر داشتن عمده توجهی که به طور طبیعی بر نوزادان می‌باشد، این مسئله مهم است که به خاطر داشته باشیم که کودکان نوپا ممکن است نیمه عمرهای دفعی کوتاه‌تری نسبت به کودکان بزرگ‌تر و بزرگسالان داشته باشند که احتمالاً سبب افزایش دفع کلیوی و متابولیسم کلیوی می‌شود. برای مثال، دوز برحسب kg دیگوکسین در کودکان نوپا بسیار بالاتر از بزرگسالان است. مکانیسم‌های تغییرات نموی، هنوز به خوبی درک نشده‌اند.

ویژگی‌های خاص فارماکودینامیک در نوزادان

مصرف مناسب داروها، نجات نوزادان با ناهنجاری‌های شدید را که در غیر این صورت ظرف چند روز یا چند هفته بعد از تولد می‌مردند، ممکن ساخته است. برای مثال، تجویز ایندومتاسین (فصل ۳۶ را ببینید)، سبب بسته‌شدن سریع‌تر مجرای شریانی باز می‌شود که در غیر این صورت نیاز به جراحی در نوزادی با قلب

سالم وجود می‌داشت. انفوزیون PGE_1، از سوی دیگر، سبب بازماندن مجرا می‌شود که می‌تواند ضامن حیات در نوزادی با جابه‌جایی عروق بزرگ یا تترالوژی فالوت باشد (فصل ۱۸). یک اثر غیر قابل انتظار از این انفوزیون توضیح داده شده است. دارو سبب هیپرپلازی انتروم به همراه انسداد خروجی معده به عنوان تظاهرات بالینی در ۶ نوزاد از میان ۷۴ نوزاد دریافت‌کننده دارو شده است. این پدیده به نظر می رسد وابسته به دوز باشد. نوزادان، همچنین نسبت به اثرات تضعیف‌کننده مرکزی اوپیوئیدها بسیار حساستر از کودکان بزرگتر و بزرگسالان بوده، نیازمند توجهی ویژه، وقتی در معرض مخدرها قرار می‌گیرند (مانند کدئین) از طریق شیر مادر، هستند. در هنگام تولد نقش ترانسپورترهای داروئی ممکن است بسیار کم باشد. برای مثال، P گلیکوپروتئین‌ها، که مورنین را سد خونی ـ مغزی به جریان خون سیستمیک پمپ می‌کنند. سطح کم P- گلیکوپروتئین در هنگام تولد ممکن است توجیه‌کننده حساسیت بیشتر نوزادان نسبت به سایر کودکان نسبت به اثرات سرکوب گری سیستم عصبی مورفین باشند.

اشکال مصرفی داروها در کودکان و پذیرش آنها

شکلی که دارو تولید می‌شود و روشی که والدین دارو را به کودک می‌دهند، دوز واقعی تجویز را می‌سنجد. بسیاری از داروهایی که برای کودکان آماده شده‌اند به شکل الگزیر[1] یا سوسپانسیون هستند. **الگزیرها**، محلول‌های الکلی هستند که مولکول‌های دارو در آنها حل شده‌اند و پخش شده‌اند، نیازی به تکان‌دادن ندارند، اولین دوز و آخرین دوز مصرفی از بطری باید حاوی مقادیر مساوی از دارو باشد. **سوسپانسیون** حاوی قطعات نامحلولی از دارو است که باید با تکان‌دادن پخش شوند. اگر در هر بار مصرف تکان داده نشوند، ممکن است دوز ابتدایی حاوی مقادیر کمتری دارو از دوز انتهایی باشد که سبب غلظت پلاسمایی کمتر از حد انتظار شود یا اثر دارو زودتر در دوره درمان به دست آید. برعکس، عوارض دیرتر رخ می‌دهد، زمانی که انتظار آن را نداریم. این پراکندگی غیر یکنواخت یک دلیل بالقوه نارکارآمدی یا عوارض در کودکان دریافت‌کننده سوسپانسیون فنی‌توئین است. ضروری است که پزشک، شکلی که دارو تجویز می‌شود را بشناسد و دستورات مناسب را به داروخانه یا بیمار یا والدین ارایه دهند.

در طب کودکان ممکن است پذیرش سخت‌تر از بقیه موارد به دست آید، زیرا نه تنها تلاش‌های هوشیارانه والدین برای رعایت دستورات را نیاز دارد بلکه این مسائل عملی مانند اندازه‌گیری خطاها، سریزشدن و بیرون ریختن از دهان کودک را نیز شامل می‌شود. به عنوان مثال، حجم اندازه‌گیری شده "قاشق چایخوری" از ۲/۵-۷/۸mL متغیر است. والدین باید قاشق مدرج طبی یا سرنگ از داروخانه دریافت نمایند. این وسایل، اعتبار اندازه‌گیری دوزهای را بهبود بخشیده و تجویز دارو به کودکان را آسان‌تر می‌کند.

هنگام ارزیابی، پذیرش سوال در مورد تلاش برای تجویز دوز اضافی بعد از این که کودک نیمی از دارو را بیرون ریخته است، کمک‌کننده است. والدین ممکن است همیشه قادر نباشند با اطمینان بگویند واقعاً چه مقدار از دارو را کودک دریافت کرده است. به والدین باید گفته شود آیا کودک را برای دوز هر ۶ ساعت در روز یا شب، بیدار می‌کنند؟ حول این مسائل باید تا آنجا بحث شود که شفاف گردد و نکته مبهمی در مورد آن چه باید انجام بدهند یا ندهند، باقی نماند. عدم پذیرش به طور شایع زمانی که آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان اوتیت میانی و عفونت‌های دستگاه ادراری تجویز می‌شوند، رخ می‌دهد. کودک ۵-۴ روز بعد از درمان احساس بهتری دارد، والدین ممکن است احساس کنند دلیلی برای ادامه مصرف دارو وجود ندارد، حتی وقتی دارو برای ۱۴ یا ۱۰ روز تجویز شده است. باید انتظار این شرایط معمول را داشت و به والدین گفته شود چرا مهم است که دارو را در مدت تجویز شده ادامه داد حتی اگر به نظر می‌رسد کودک بهبود یافته است.

بایستی شکل مصرفی دارو و برنامه مصرف تا آنجا که ممکن است عملی و مناسب باشد. هر چه تجویز و طرز مصرف آسان‌تر باشد، و برنامه مصرف آسان‌تری دنبال شود، به احتمال بیشتری پذیرش به دست می‌آید.

مطابق با توانایی درک و همکاری کودکان، باید بعضی مسئولیت‌های نگهداری از سلامت و مصرف دارو به آنها محول شود. در این شرایط باید با لغات مناسب با کودک و والدین بحث شود. آثار جانبی احتمالی و تداخلات دارویی با داروهای OTC یا غذاها باید مورد بحث واقع شوند. هر زمان که دارویی به اثر درمانی خود نمی‌رسد، احتمال عدم پذیرش باید مد نظر قرار گیرد. شواهد ساده‌ای وجود دارد که در چنین مواردی، گزارش‌های والدین یا کودکان آشکارا نادرست است. شمارش تصادفی قرص‌ها و اندازه‌گیری غلظت‌های سرمی ممکن است در روشن شدن عدم پذیرش کمک‌کننده باشد. استفاده از ظرف‌های

1- Elixirs

کامپیوتری قرص، که هر بار بازشدن جعبه را ثبت می‌کنند، در اندازه‌گیری پذیرش بسیار مؤثر گزارش شده است.

از آنجا که دوز بسیاری داروها در کودکان اندازه‌گیری می‌شود (مانند با استفاده از وزن بدن) با خواندن از روی لیست، خطاهای دوزی بزرگی ممکن است ناشی از محاسبه نادرست روی دهد. نوعاً، ۱۰ برابر به واسطه عدم دقت در اعشار، گزارش شده‌اند. در مورد دیگوکسین، به‌عنوان مثال، دوز مورد نظر ۰/۱mL حاوی ۵mcg دارو، زمانی که با ۱/۰mL که هنوز مقدار کمی است جابه‌جا شود، می‌تواند سبب افزایش مصرف کشنده شود. یک قانون خوب برای پرهیز از این خطاهای اعشاری استفاده از "0" علاوه بر علامت اعشار در زمان سروکار داشتن با دوزهای کمتر از "۱" و پرهیز از گذاشتن صفر بعد از علامت اعشار است (فصل ۶۵ را ببینید).

استفاده از دارو در زمان شیردهی

با وجود این حقیقت که بیشتر داروها کمتر از میزانی که اثر جانبی بر سلامت نوزادان داشته باشد در شیر ترشح می‌شود، هزاران زن دریافت‌کننده دارو، شیردهی را به‌علت این سوءتفاهم انجام نمی‌دهند. متأسفانه، پزشکان به شدت این خطا را گسترش می‌دهند. مهم است به یاد داشت که تغذیه با شیرخشک، همراه با عوارض و مرگ‌ومیر بالاتری در تمام گروه‌های اقتصادی اجتماعی است.

بیشتر داروهای تجویزی به زنان شیرده، در شیر مادر قابل شناسایی هستند. خوشبختانه، غلظت به دست آمده دارو در شیر معمولاً کم است (جدول ۵–۵۹). بنابراین، مقدار تام دارویی که شیرخوار در روز دریافت می‌کند، به وضوح کمتر از مقداری است که در دوزدرمانی در نظر گرفته می‌شود. اگر مادر شیرده باید دارو مصرف کند و دارو نسبتاً ایمن است، بهتر است ۶۰–۳۰ دقیقه بعد از شیردهی و ۴–۳ ساعت قبل از نوبت بعدی شیردهی مصرف کند. این زمان به اکثر داروها اجازه می‌دهد تا از خون مادر پاک شوند و غلظت در شیر مادر نسبتاً پایین خواهد بود. بیشتر آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی مادران شیرده را می‌توان در شیر مادر شناسایی کرد. غلظت تتراسیکلین در شیر مادر نزدیک ۷۰ درصد غلظت سرم مادر است و خطر تغییر رنگ دایمی دندان شیرخوار را به همراه دارد. ایزونیازید به سرعت بین شیر مادر و خون مادر به تعادل می‌رسد. غلظت به دست آمده در شیر مادر به اندازه کافی بالاست و بنابراین اگر مادر مکمل‌های پیریدوکسین دریافت نکند، علامت‌های کمبود پیریدوکسین در شیرخوار بروز کند.

بیشتر آرام‌بخش‌ها و خواب‌آورها به غلظت کافی در شیر مادر برای ایجاد اثرات فارماکولوژیک در بعضی شیرخواران می‌رسند. مصرف باربیتورات‌ها در دوز خواب‌آور در مادر می‌تواند سبب لتارژی، خواب‌آلودگی، رفلکس‌های مکیدن ضعیف در شیرخوار شوند. کلرال هیدرات اگر شیرخوار در زمان حداکثر غلظت سرمی تغذیه شده باشد، می‌تواند خواب‌آلودگی ایجاد کند. دیازپام می‌تواند اثر خواب‌آلودگی بر کودکان شیرخوار داشته باشد، اما بسیار مهم‌تر نیمه عمر بلند آن است می‌تواند منجر به تجمع قابل ملاحظه شود.

اپیوییدها مانند هروئین، متادون و مرفین به مقادیر بالقوه کافی برای طول کشیدن شرایط وابستگی به نارکوتیک شیرخوار، وارد شیر مادر می‌شوند. اگر دارو به طور مزمن توسط مادر در طول بارداری مصرف شده باشد. اگر شرایط به خوبی کنترل شده باشند، و ارتباط خوبی بین مادر و پزشک باشد، شیرخوار می‌تواند از شیر مادر خود که متادون دریافت می‌کند، تغذیه کند. مادر نباید مصرف دارو را به سرعت قطع کند؛ شیرخوار را می‌توان طی کاهش همزمان دوز مادر، از تماس دارو خارج کرد. شیرخوار را باید از نظر علایم قطع مصرف نارکوتیک پایش کرد. اگرچه تصور می‌شود کدئین ایمن است، به تازگی یک مورد مرگ شیرخوار از مسمومیت اپیویید دیده شده که مادر متابولیزه‌کننده بسیار سریع سیتوکروم 2D6، تولیدکننده مقادیر بالای مورفین بوده است. افزون بر این، پلی‌مورفیسم در متابولیسم دارو در مادر ممکن است تماس شیرخوار و ایمنی را تحت تأثیر قرار دهد. یک مطالعه مورد شاهدی متعاقب نشان داده که این وضعیت نادر نیست. FDA هشداری برای مادران شیرده منتشر کرده که وقتی از مسکن‌هایی که حاوی کدئین هستند، استفاده می‌کنند، توجه ویژه‌ای اعمال کنند.

مصرف حداقل الکل توسط مادر، برای مادران شیرده زیانبار گزارش نشده است. مقادیر زیاد الکل می‌تواند اثرات الکل در شیرخوار را تولید کند. غلظت نیکوتین در شیرمادران سیگاری، کم است و اثری در شیرخوار ایجاد نمی‌کند. مقادیر بسیار کم کافئین در شیر مادران مصرف‌کننده نوشیدنی کافئین‌دار، ترشح می‌شود.

لیتیوم به مقادیر مساوی سرم مادری وارد شیر مادر می‌شود. کلیرانس این دارو، تقریباً به طور کامل وابسته به دفع کلیوی است و زمانی که لیتیوم دریافت می‌کنند ممکن است شیرخوار را با مقادیر نسبتاً بالای دارو در تماس قرار دهند.

مواد رادیواکتیو مانند آلبومین یدینه ^{125}I و رادیویدین می‌توانند سبب سرکوب تیرویید در نوزادان شود و ممکن است خطر درصد سرطان تیرویید را متعاقباً ۱۰ برابر افزایش دهند.

جدول ۵-۵۹ داروهایی که اغلب در طول شیردهی مصرف می‌شوند و اثرات احتمالی آنها بر نوزادان شیرخوار

دارو	اثرات بر نوزاد	توضیح
آمپی‌سیلین	حداقل	هیچ اثر جانبی واضحی ندارد؛ وقوع احتمالی اسهال یا حساسیت آلرژیک
آسپیرین	حداقل	دوزهای گاهگاهی احتمالاً ایمن است؛ دوزهای بالا ممکن است غلظت‌های واضحی در شیر مادر ایجاد کند.
کافئین	حداقل	مصرف متوسط کافئین ایمن است؛ غلظت در شیر مادر پایین است.
کلرال هیدرات	واضح	اگر نوزاد با حداکثر ممکن از شیر تغذیه کند ممکن است سبب خواب‌آلودگی شود.
کلرامفنیکل	واضح	غلظت برای ایجاد سندرم کودک خاکستری بسیار کم است؛ احتمال تضعیف مغز استخوان نیز وجود دارد؛ هنگام شیردهی مصرف آن توصیه نمی‌شود.
کلرتیازید	حداقل	هیچ اثر جانبی گزارش نشده است.
کلرپرومازین	حداقل	به نظر واضح نمی‌آید.
کدئین	متغیر برمبنای پلی‌مورفیسم ژنتیکی	در بیشتر موارد ایمن است. سمیت نوزادی زمانی که مادر متابولیزه‌کننده فوق سریع 2D6 است، وجود دارد و متعاقباً مورفین بیشتری از کدئین تولید می‌شود.
دی‌کامارول	حداقل	هیچ اثر جانبی گزارش نشده است؛ ممکن است با زمان پروترومبین نوزاد دنبال گردد.
دیگوکسین	حداقل	غلظت‌های غیرواضح وارد شیر مادر می‌شود.
اتانول	متوسط	مصرف متوسط توسط مادر به احتمال کم در نوزاد اثراتی ایجاد می‌کند، مصارف مقادیر زیاد در مادر می‌تواند اثرات الکل در نوزاد ایجاد می‌کند.
هرویین	واضح	وارد شیر مادر می‌شود و می‌تواند وابستگی نارکوتیک طول کشیده، در نوزاد ایجاد کند.
ید (رادیواکتیو)	واضح	با غلظت‌های کافی برای ایجاد تضعیف تیرویید در نوزاد، وارد شیر مادر می‌شود.
ایزونیازید (INH)	حداقل	غلظت‌های موجود در شیر مساوی پلاسما است احتمال کمبود پیریدوکسین در نوزاد هست.
کانامایسین	حداقل	اثرات جانبی گزارش نشده است.
لیتیوم	واضح	مادر باید از شیردهی خودداری کند مگر در سطوح اندازه‌گیری شده
متادون	واضح	(هرویین را ببینید). تحت نظارت مستقیم پزشک، شیردهی می‌تواند ادامه یابد. علایم قطع مصرف اپیویید در نوزاد ممکن است رخ بدهد اگر مادر مصرف را متوقف کند یا ناگهان شیردهی را قطع کند.
ضدبارداری‌های خوراکی	حداقل	ممکن است در دوزهای بالا، شیرسازی را تضعیف کند.
پنی‌سیلین	حداقل	غلظت‌های بسیار کم در شیر مادر بروز کند.
فنوباربیتال	متوسط	دوزهای خواب‌آور می‌تواند آرامش در نوزاد ایجاد کند.
فنی‌تویین	متوسط	مقادیری که وارد شیر مادر می‌شود برای ایجاد اثرات جانبی در نوزاد کافی نیست.
پردنیزون	متوسط	مقادیر مادری کم (۵mg/d) احتمالاً ایمن است. دوزهای ۲ برابر یا بیشتر از مقادیر فیزیولوژیک ۱۵mg/d) نباید مصرف گردد.
پروپرانولول	حداقل	(↑ مقادیر بسیار اندک وارد شیر مادر می‌شود.
پروپیل تیواوراسیل	واضح	می‌تواند عملکرد تیرویید نوزاد را تضعیف کند.
اسپیرونولاکتون	حداقل	مقادیر بسیار اندک وارد شیر مادر می‌شود.
تتراسایکلین	متوسط	احتمال لکه‌گذاری موقت دندان‌های در حال رشد نوزاد وجود دارد. باید از مصرف طی شیردهی خودداری شود.
تئوفیلین	متوسط	می‌تواند با مقادیر متوسط وارد شیر مادر شود اما احتمال ایجاد اثرات واضح نیست.
تیروکسین	حداقل	هیچ اثر جانبی در دوزهای درمانی نیست.
تولبوتامید	حداقل	مقادیر اندک در شیر مادر بروز می‌کند.
وارفارین	حداقل	مقادیر بسیار اندک در شیر مادر یافت شده است.

شیردهی بعد از دوزهای بالا ممنوعیت دارد و بعد از دوزهای اندک برای چند روز تا چند هفته باید به تعویق بیفتد. به طور مشابه، از تغذیه با شیر مادر باید در تمام مادران دریافت‌کننده شیمی درمانی سرطان یا درمان شده با عوامل سیتوتوکسیک یا تنظیم‌کننده سیستم ایمنی برای بیماری‌های کلاژن مانند لوپوس اریتماتوز یا بعد از پیوند عضو باید پرهیز شود.

مقدار مصرف دارو در کودکان

به علت تفاوت‌های فارماکوکینتیکی در شیرخواران و کودکان، کاهش نسبتی ساده‌ای در دوز بزرگسالان برای تعیین دوز ایمن و مؤثر در کودکان کافی نیست. قابل اعتمادترین اطلاعات دوز کودکان، معمولاً همان است که سازنده روی بسته درج کرده است. با این وجود، این اطلاعات برای بیشتر محصولات در دسترس نیست، حتی زمانی که مطالعاتی در مقالات پزشکی چاپ می‌شوند، که بازتاب بی‌میلی سازندگان بر استفاده در کودکان است. به‌تازگی FDA انتظارات واضح‌تری را طلب می‌کند، که سازندگان محصولات جدیدشان را در شیرخواران و کودکان آزمایش کنند. هنوز، بیشتر داروها در فرمول‌های رایج مانند مرجع رومیزی پزشک، به‌طور اختصاصی جهت کودکان تأیید نشده‌اند که در حقیقت به این علت است که سازندگان اغلب انگیزه اقتصادی برای بررسی داروها برای ورود به بازار داروهای کودکان ندارند.

بیشتر داروهای تأیید شده برای مصرف کودکان، دوز توصیه شده برای کودکان را دارند، که عموماً برحسب میلی‌گرم بر کیلوگرم یا پوند است. در غیاب دوز توصیه شده برای کودکان، محاسباتی تقریبی را می‌توان براساس روش‌های متعددی براساس سن، وزن یا سطح بدن انجام داد. این قوانین دقیق نیستند و نباید زمانی که محصول دوز کودکان را تهیه کرده، استفاده شوند. زمانی که دوز کودکان محاسبه می‌شوند (از هر کدام از روش‌های زیر یا دوز پیشنهادی سازنده)، دوز کودکان نباید از دوز بزرگسالان بالاتر رود.

با توجه به شیوع رایج چاقی در کودکان بررسی و ارزیابی به موقع در مقادیر مصرف در کودکان بایستی صورت پذیرد. مطالعه در بالغین نشان می‌دهد که مقدار دارو بر حسب کیلوگرم وزن بدن ممکن است سبب افزایش دوز شود زیرا دوز اغلب داروها به جای وزن (چاق) بدن بر مبنای توده خالص بدنی اندازه‌گیری می‌شود.

جدول ۶-۵۹ تعیین دوز مصرفی برحسب سطح بدن[1]

وزن (kg)	وزن (lb)	سن تقریبی	سطح بدن (m^2)	درصد دوز بزرگسال
۳	۶/۶	نوزاد	۰/۲	۱۲
۶	۱۳/۲	۳ ماه	۰/۳	۱۸
۱۰	۲۲	۱ سال	۰/۴۵	۲۸
۲۰	۴۴	۵/۵ سال	۰/۸	۴۸
۳۰	۶۶	۹ سال	۱	۶۰
۴۰	۸۸	۱۲ سال	۱/۳	۷۸
۵۰	۱۱۰	۱۴ سال	۱/۵	۹۰
۶۰	۱۳۲	بزرگسال	۱/۷	۱۰۲
۷۰	۱۵۴	بزرگسال	۱/۷۶	۱۰۳

۱. برای مثال، اگر دوز بزرگسال ۱mg/kg باشد، دوز نوزاد ۳ ماهه ۰/۱۸mg/kg یا ۱/۱mg در کل است.

سطح بدن و سن و وزن

محاسبه دوز براساس سن یا وزن، محافظه‌کارانه است و تمایل به اندازه‌گیری کمتر از دوز مورد نیاز وجود دارد. دوز براساس سطح بدن (جدول ۶-۵۹) بیشتر احتمال دارد کافی باشد.

سن (قانون یونگ):

$$\text{دوز} = \text{دوز بزرگسالان} \times \frac{\text{سن (سال)}}{\text{سن} + ۱۲}$$

وزن (قانون کلارک دقیق‌تر است):

$$\text{دوز} = \text{دوز بزرگسالان} \times \frac{\text{وزن (کیلوگرمی)}}{۷۰}$$

یا

$$\text{دوز} = \text{دوز بزرگسالان} \times \frac{\text{وزن (پوند)}}{۱۵۰}$$

با وجود این برآوردها، تنها با کارآزمایی‌های شاهددار در کودکان می‌توان دوز ایمن و مؤثر برای گروه و شرایط سنی را تعیین کرد.

فصل

۶۰ جنبه‌های خاص فارماکولوژی سالمندان

مطالعه مورد

مردی ۷۷ ساله به اصرار همسرش به شما مراجعه می‌کند. او افزایش متوسط فشارخون مستندشده‌ای به مدت ۱۸ سال دارد با این حال دوست ندارد داروهایش را مصرف کند. او می‌گوید شکایت واقعی ندارد، ولی همسرش اظهار می‌کند که بیمار به تازگی بسیار بیشتر فراموشکار شده و تقریباً خواندن روزنامه و تماشای تلویزیون را متوقف کرده است. معاینه مختصر ذهنی نشان می‌دهد که وی نسبت به اسامی و مکان اورینته بوده ولی نمی‌تواند ماه یا سال را ابراز کند. او نمی‌تواند نام سه فرزند بزرگترش را به خاطر آورد و یا سه کلمه اتفاقی را (درخت، پرچم، صندلی) برای بیش از ۲ دقیقه به خاطر بسپارد. وی کاتاراکت ندارد، ولی بدون یک ذره‌بین قوی قادر نیست خط استاندارد روزنامه را بخواند. چرا وی داروهای ضد فشارخون خود را نمی‌خورد؟ چه اقدامات درمانی برای درمان بیماری آلزایمر در دسترس هستند؟ دژنراسیون ماکولا چگونه ممکن است درمان شود؟

جامعه غالباً هر شخص بالای ۶۵ سال را به عنوان "سالمند" طبقه‌بندی می‌کند، اما بیشتر صاحب‌نظرات محدوده سالمندی را به افراد بالای ۷۵ سال در نظر می‌گیرند، با این وجود این یک تعریف قراردادی است. علاوه بر این، کهولت سن تنها یک شاخص تغییرات وابسته به درمان دارویی است که در افراد مسن رخ می‌دهد. علاوه بر بیماری‌های مزمن دوران بزرگسالی، افراد مسن‌تر شیوع افزایش یافته‌ای از بسیاری شرایط شامل بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون و دمانس عروقی؛ حمله؛ اختلال بینایی به‌ویژه کاتاراکت و دژنراسیون ماکولا؛ آترواسکلروز، بیماری کرونری قلب، نارسایی قلبی؛ دیابت؛ آرتریت، اوستئوپروز و شکستگی‌ها؛ سرطان؛ و بی‌اختیاری دارند. در نتیجه، نیاز به درمان دارویی در این گروه سنی زیاد است و بر مبنای میانگین طول زندگی (در برخی کشورها که هم اکنون زیاد است) که ۸۰ است این پدیده ممکن است بصورت معنی داری افزایش یابد.

هنگامی که تمام عوامل درگیر لحاظ شود. سن به‌خودی‌خود می‌تواند قویترین فاکتور خطر برای بیماری‌های قلبی عروقی و نورودژنراتیو و اغلب سرطان‌ها باشد. تحقیقات در مورد مبنای مولکولی پیری به سوالات کمی پاسخ گفته و بسیاری از سوالات هنوز مبهم و بی پاسخ مانده است. از مدت‌ها قبل مشخص شده که محدود کردن کالری به تنهایی می‌تواند موجب طولانی شدن حیوانات نظیر پستانداران شود. برخی از شواهد نشان می‌دهند که موش هایی که از لحاظ مصرف کالری محدود شوند زندگی سالم‌تری دارند. نشان داده شده که داروهایی که مصرف کالری را کاهش می‌دهد طول عمر نماتود سنورابیدیتیس الگانس را همچون سایر موجودات نظیر موش افزایش می‌دهد. متفورمین و راپامایسین هر کدام به تنهایی طول عمر را افزایش می‌دهند و به نظر می‌رسد در هنگام ترکیب با همدیگر اثر سینرژیستی داشته باشند. سیرتوئین یک رده از پروتئین‌های آنزیمی داستیلاز است. ممکن است در طول عمر در برخی گونه‌ها دخالت داشته باشد. اما فعال‌کننده‌های آن (نظیر رسوراترول) سبب افزایش طول عمر نمی‌شوند. با فرض اینکه داروهای بی خطری جایگزین **متفورمین** و **راپامایسین** ساخته شود آیا افراد بالای ۴۰ تا ۶۰ سال می‌توانند این دارو را دریافت کنند به نظر می‌رسد افزایش ساده در سال‌های عمر بسیار مطلوب باشد که بایستی با افزایش طول عمر مفید (سالم) همراه باشد.

تغییرات مهم در پاسخ به بعضی داروها با افزایش سن در بعضی افراد رخ می‌دهند. برای داروهای دیگر، تغییرات وابسته به سن، به‌ویژه در "سالمندان سالم" حداقل است. الگوهای مصرف

دارو نیز در نتیجه افزایش بروز بیماری با سن و گرایش و به تجویز زیاد دارو برای بیماران خانه‌های سالمندان، تغییر کرده است. تغییرات کلی در زندگی افراد مسن، اثرات واضحی بر روش مصرف دارو دارد. در میان این تغییرات، افزایش بروز بیماری‌های همزمان متعدد، مشکلات تغذیه‌ای، کاهش منابع مالی و در بعضی بیماران کاهش پذیرش دارو به دلایل مختلف، با افزایش سن وجود دارد. پزشک باید از تغییرات در پاسخ‌های فارماکولوژیک آگاه باشد که ممکن است در افراد سالمند رخ بدهد و بداند که چگونه با این تغییرات برخورد کنند.

تغییرات فارماکولوژیک در ارتباط با پیری

در جمعیت عمومی، اندازه‌گیری‌های ظرفیت عملکردی بیشتر دستگاه‌های مهم بدن، شروع نزول در دوره جوانی و ادامه آن را در سراسر عمر نشان می‌دهد. همان طور که در شکل ۱-۶۰ نشان داده شده است، در ناحیه کفه، دوره میانسالی وجود ندارد مگر کاهشی خطی که قبل از ۴۵ سالگی شروع می‌شود. با این وجود، این اطلاعات، بازتاب جمعیت متوسط است و در مورد هر شخص بالای سن خاصی صدق نمی‌کند؛ نزدیک به یک‌سوم افراد سالم، هیچ کاهش وابسته به سن برای نمونه در کلیرانس کراتینین بالای سن ۷۵، ندارند. بنابراین، افراد مسن عملکردهای خاصی را سریعتر از افراد جوان و میانسال از دست نمی‌دهند، اما نقایص بسیاری با گذر زمان تجمع می‌یابد. بعضی از این تغییرات منجر به تغییر فارماکوکینتیک می‌شوند. برای فارماکولوژیست و پزشک، مهم‌ترین موضوع، کاهش عملکرد کلیه است. سایر تجهیزات و بیماری‌های همزمان ممکن است ویژگی‌های فارماکودینامیک داروهای خاصی را در بیماران ویژه تغییر دهند.

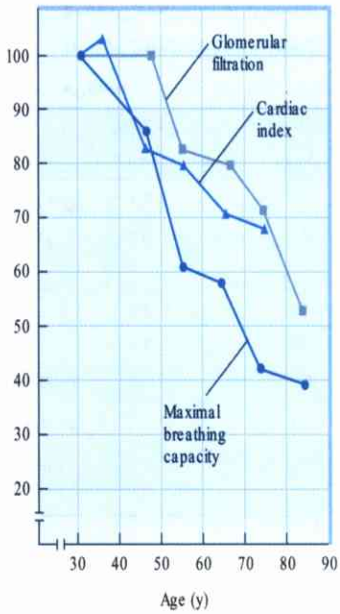
تغییرات فارماکوکینتیک

A. جذب

مدارک کمی برای تغییرات مهم در جذب دارو در ارتباط با سن وجود دارد. با این وجود، شرایط همراه با سن، ممکن است سرعت جذب برخی داروها را تغییر دهد. این شرایط شامل تغییر عادات تغذیه‌ای، سوءمصرف داروهای نسخه نشده (مانند آنتی‌اسیدها، مسهل‌ها) و تغییرات در تخلیه معده که اغلب در افراد سالمند به خصوص در دیابتی‌ها، آهسته‌تر است، می‌شود.

B. توزیع

در مقایسه با افراد جوان، توده عضلانی بدن در سالمندان کم



شکل ۱-۶۰. اثر سن بر برخی عملکردهای فیزیولوژیک.

شده، آب بدن کاهش یافته و چربی به صورت درصدی از توده بدن افزایش یافته است. بعضی از این تغییرات در جدول ۱-۶۰ نشان داده شده است. معمولاً آلبومین سرم که به بسیاری داروها متصل می‌شود (به‌ویژه به اسیدهای ضعیف)، کاهش می‌یابد. ممکن است به طور همزمان اوروسوموکویید (آلفا اسید گلیکوپروتئین)، پروتئینی که بسیاری از داروهای بازی متصل می‌شود، افزایش یابد. بنابراین، نسبت داروی متصل به آزاد، ممکن است به وضوح تغییر پیدا کند. همان طور که در فصل ۳ شرح داده شد، این تغییرات ممکن است دوز بارگیری مناسب دارو را تغییر دهد. با این وجود، از آنجا که کلیرانس و اثرات دارو، در ارتباط با غلظت آزاد است، اثرات دوز نگهدارنده رژیم نگهدارنده، نباید به تنهایی با این عوامل تغییر یابد. برای مثال، دوز بارگیری دیگوکسین در بیماران مسن دچار نارسایی قلبی به علت کاهش واضح حجم توزیع، باید کاهش یابد. دوز نگهدارنده به علت کاهش کلیرانس دارو ممکن است کاهش داده شود.

C. متابولیسم

به نظر نمی‌رسد، ظرفیت کبد در متابولیزه‌کردن داروها، به طور یکسان در ارتباط با سن برای تمام داروها کاهش یابد. مطالعات انسانی و بعضی مطالعات بالینی مطرح کردند که داروهای خاصی

جدول ۱-۶۰ بعضی تغییرات در ارتباط با سن که فارماکوکینتیک داروها را تحت تأثیر قرار می‌دهند

متغیر	جوانان (۳۰-۲۰ سال)	سالمندان (۸۰-۶۰ سال)
آب بدن (٪ وزن بدن)	۶۱	۵۳
توده عضلانی بدن (٪ وزن بدن)	۱۹	۱۲
چربی بدن (٪ وزن بدن)	۳۳-۲۶ (زنان) ۲۰-۱۸ (مردان)	۴۵-۳۸ ۳۸-۳۶
آلبومین سرم (g/dL)	۴/۷	۳/۸
وزن کلیه (٪ افراد جوان)	(۱۰۰)	۸۰
جریان خون کبدی (٪ افراد جوان)	(۱۰۰)	۶۰-۵۵

آهسته‌تر متابولیزه می‌شوند. بعضی از این داروها در جدول ۲-۶۰ لیست شده‌اند. بیشترین تغییرات در واکنش‌های فاز ۱، یعنی آنهایی که با سیستم میکروزمال P450 صورت می‌پذیرند، انجام می‌شود. تغییرات بسیار کمتری در توانایی کبد برای انجام واکنش‌های کونژوگاسیون (فاز ۲) رخ می‌دهد (فصل ۴ را ببینید). بعضی از این تغییرات ممکن است سبب کاهش جریان خون کبد شود (جدول ۱-۶۰)، که متغیری مهم در کلیرانس داروهایی است که نسبت برداشت کبدی بالایی دارند. به علاوه، افزایش سن باعث کاهش توانایی کبد در بهبودی از صدمات مانند صدمات ناشی از الکل و هپاتیت ویروسی، می‌شود. بنابراین، تاریخچه‌ای از بیماری کبدی اخیر در افراد مسن، باید توجه را به سمت دوز داروهایی که نخست در کبد پاک می‌شوند، حتی اگر به ظاهر بعد از آسیب، بهبود کامل رخ داده باشد، جلب می‌کند. سرانجام، سوءتغذیه و بیماری‌هایی که عملکرد کبد را تحت تأثیر قرار می‌دهند مانند نارسایی قلبی، در سالمندی بسیار شایع‌اند. نارسایی قلبی به طور واضحی توانایی کبد در متابولیزه‌کردن داروها را تغییر می‌دهد و ممکن است جریان خون کبدی را نیز کاهش دهد. به طور مشابه، کمبودهای تغذیه‌ای شدید، که اغلب در سن بالا رخ می‌دهد، عملکرد کبد را مختل می‌کنند.

D. حذف

از آنجا که کلیه مهم‌ترین عضو پاک‌سازی داروها از بدن است، کاهش ظرفیت عملکردی وابسته به سن کلیه بسیار مهم است. کاهش کلیرانس کراتینین در میان حدود دوسوم جمعیت رخ

جدول ۲-۶۰ اثرات سن بر کلیرانس کبدی بعضی داروها

کاهش وابسته به سن در کلیرانس کبدی	عدم تفاوت وابسته به سن
آلپرازولام	اتانول
باربیتورات	ایزونیازید
کاربنوکسولون	لیدوکایین
کلردیازپوکساید	لورازپام
کلورمتیلازول	نیترازپام
کلوبازام	اکسازپام
دسمتیل دیازپام	پرازوسین
دیازپام	سالیسیلات
فلورازپام	وارفارین
ایمیپرامین	
مپریدین	
نورتریپتیلین	
فنیل بوتازون	
پروپرانولول	
کینیدین، کینین	
تئوفیلین	
تالبوتامید	

می‌دهد. اشاره به این نکته مهم است که این کاهش معادل افزایش کراتینین سرم نیست، زیرا تولید کراتینین نیز به علت کاهش توده عضلانی با افزایش سن، کاهش می‌یابد بنابراین اندازه‌گیری کراتینین سرم به تنهایی برای بررسی عملکرد کلیوی کافی نیست. نتایج عملی این تغییر به صورت طولانی‌شدن نیمه عمر بسیاری داروها و احتمال تجمع سطوح سمی (اگر میزان دوز و دفعات کم نشده باشد)، مشخص می‌شود. توصیه‌های دوزدارو برای افراد مسن اغلب شامل کاهش دوز با توجه به کلیرانس کلیوی است، اگر تنها دوز افراد جوان بزرگسال در مورد دارویی که نیازمند کلیرانس کلیوی است، شناخته شده باشد می‌توان از تصحیح تقریبی با استفاده از فرمول **Cockroft-Gault** که قابل اعتماد در افراد ۸۰-۴۰ سال است، استفاده نمود:

$$\text{کلیرانس کراتینین (mL/min)} = \frac{(\text{سن} - ۱۴۰) \times (\text{وزن برحسب kg})}{۷۲ \times \text{کراتینین سرم (mg/dL)}}$$

برای زنان نتیجه را باید در ۰/۸۵ ضرب کرد (به علت کاهش توده عضلانی). باید تاکید کرد که این تخمین، در بهترین حالت،

برآوردی جمعیتی است و قابل اعمال بر بیمار خاص نیست. اگر بیمار عملکرد کلیوی طبیعی دارد (تا یک‌سوم بیماران سالمند)، دوز تصحیح شده بر این اساس، بسیار کم خواهد بود. اما تجویز یک دوز کم در ابتدا اگر از عملکرد کلیوی هر بیماری مطمئن نباشید، بهتر است.

اگر اندازه‌گیری دقیق‌تری نیاز باشد، اندازه‌گیری استاندارد ۱۲ یا ۲۴ ساعت کلیرانس کراتینین باید انجام شود. همان طور که در بالا اشاره شد، تغییرات تغذیه‌ای، پارامترهای فارماکوکینتیک را تغییر می‌دهند. بیماری که به شدت دهیدراته است (در بیماران دچار سکته مغزی یا سایر اختلالات حرکتی ناشایع نیست)، ممکن است کاهش بیشتری در کلیرانس کلیوی دارو نشان دهد که کاملاً با دوباره دهیدراته‌شدن قابل برگشت است.

ریه‌ها برای دفع داروهای فرار، بسیار مهم هستند. در نتیجه کاهش ظرفیت تنفسی (شکل ۱-۶۰) و افزایش بروز بیماری ریوی فعال در افراد مسن، استفاده از بیهوشی استنشاقی کمتر شیوع دارد و عوامل تزریقی در این گروه بیشتر معمول هستند (فصل ۲۵ را ببینید).

تغییرات فارماکودینامیک

مدت‌ها تصور می‌شد که بیماران سالمند به تأثیر بسیاری داروها «حساس» هستند و در تعامل فارماکودینامیک داروها با گیرنده‌شان تغییر اعمال می‌کنند. امروزه مشخص شده است که بسیاری (شاید بیشتر) از این تغییرات آشکار، نتیجه تغییر فارماکوکینتیک یا کاهش پاسخ‌های هموستاتیک است. مطالعات بالینی از این نظر که افراد مسن به بعضی داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور و هوشبرها بسیار حساس هستند، حمایت کرده‌اند. به علاوه، بعضی یافته‌ها براساس مطالعات حیوانی مطرح می‌کنند که تغییرات واقعی در ارتباط با سن در ویژگی‌ها یا تعداد کمی از گیرنده‌ها رخ می‌دهند. وسیع‌ترین مطالعه کاهش پاسخ به آگونیست‌های بتا آدرنورسپتور را نشان می‌دهد. مثال‌های دیگر در زیر بحث شده‌اند.

به نظر می‌رسد، مکانیسم‌های کنترل هموستاتیک در افراد مسن ضعیف می‌شوند. از آنجا که پاسخ‌های هموستاتیک اغلب از اجزای مهم کل پاسخ به دارو است، این تغییرات فیزیولوژیک ممکن است الگو یا شدت پاسخ دارو را تغییر دهند. در سیستم قلبی عروقی، افزایش برون‌ده قلبی لازم به واسطه فعالیت خفیف یا متوسط، حداقل تا سن ۷۵ سالگی با موفقیت صورت می‌گیرد (در افرادی که بیماری قلبی واضحی ندارند)، اما این افزایش نتیجه اولیه افزایش حجم ضربه‌ای در افراد مسن است و نه تاکی‌کاردی. مانند افراد جوان بزرگسال، میانگین فشارخون با افزایش سن بالا می‌رود (در بیشتر کشورهای غربی)، اما بروز افت فشارخون وضعیتی ناشی از دارو نیز به طور مشخصی افزایش می‌یابد. بنابراین مهم است که افت فشارخون وضعیتی در هر نوبت مراجعه به پزشک، اندازه‌گیری شود. به طور مشابه، میانگین سطح قند خون ۲ ساعت بعد از غذا، 1mg/dL به ازای هر یک سال افزایش سن بعد از ۵۰ سالگی، بالا می‌رود. تنظیم درجه حرارت نیز مختل است و هیپوترمی در افراد مسن به خوبی تحمل نمی‌شود.

تغییرات رفتاری و روش زندگی

تغییرات در شرایط زندگی روزانه به همراه فرآیند پیری هستند و بر سلامت تأثیر گذارند. بعضی از اینها (مانند فراموش‌کردن مصرف قرص) نتیجه تغییرات شناختی به همراه پاتولوژی عروقی یا مسائل دیگر می‌باشد. بقیه موارد مرتبط با استرس‌های اقتصادی همراه با کاهش چشمگیر درآمد و شاید افزایش مخارج به واسطه بیماری است. یکی از مهم‌ترین تغییرات از دست دادن همسر است.

■ گروه‌های دارویی مهم

داروهای دستگاه عصبی مرکزی

آرام‌بخش‌ها ـ خواب‌آورها

نیمه‌عمر بسیاری از بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها در محدوده سنی ۷۰-۳۰ سال، ۱۵۰-۵۰ درصد افزایش می‌یابند. بیشتر این تغییر در طول دهه بین سنین ۷۰-۶۰ سالگی رخ می‌دهد. در بیشتر بنزودیازپین‌ها، مولکول اصلی و متابولیت‌های آن (تولید شده در کبد) از نظر فارماکولوژیکی فعال هستند (فصل ۲۲ را ببینید). کاهش وابسته به سن در عملکرد کلیه و بیمای کبدی اگر وجود داشته باشد، منجر به کاهش دفع این ترکیبات می‌شوند. به علاوه، افزایش حجم توزیع بعضی از این داروها نیز گزارش شده است. لورازپام و اکسازپام احتمالاً نسبت به سایر بنزودیازپین‌ها کمتر تحت تأثیر این تغییرات قرار می‌گیرند. علاوه بر این فاکتورهای فارماکوکینتیکی، همواره تصور بر این است که افراد مسن در حساسیت به داروهای آرام بخش ـ مسکن براساس فارماکودینامیک نیز متفاوت هستند. در میان عوارض این داروها، آتاکسی و سایر علامت‌های اختلال حرکتی باید آشکارا مطالعه شود تا از بروز حوادث جلوگیری به عمل آید.

داروهای ضددرد

داروهای ضد درد اپیوییدی، تغییرات مختلفی در فارماکوکینتیک با افزایش سن نشان می‌دهند. با این وجود، سالمندان اغلب به طور مشخصی به اثرات تنفسی این عوامل به علت تغییرات عملکرد تنفسی، حساس هستند. بنابراین، این گروه از داروها باید با دقت خاصی تجویز شوند تا حساسیت بیماران خاص ارزیابی شود و سپس باید برای بیمار در راستای ایجاد اثر کامل دارو به طور مناسب دوز تعیین شود. متاسفانه مطالعات نشان می‌دهند که اپیوییدها همواره کمتر از حد لازم در بیماران نیازمند داروهای ضد درد قوی برای شرایط دردناک مزمن مانند سرطان، مصرف می‌شوند. مصرف کمتر از حد لازم این داروها، به خصوص در مورد افراد مسن، توجیهی ندارد. امروزه برنامه‌های کنترل درد مناسب، موجود هستند.

داروهای آنتی‌سایکوتیک و ضد افسردگی

داروهای آنتی‌سایکوتیک سنتی (فنوتیازین‌ها و هالوپریدول) مصرف (و شاید سوء مصرف) زیادی در کنترل انواع مختلفی بیماری‌های روانی در افراد مسن دارند. شکی وجود ندارد که آنها در کنترل شیزوفرنی در سن بالا مفید هستند و در درمان بعضی علایم همراه دلیریوم، دمانس، برآشفتگی، ستیزه‌جویی و سندرم پارانوئید که در بعضی سالمندان رخ می‌دهد، نیز مفید هستند (فصل ۲۹ را ببینید). با این وجود، آنها به‌طور کامل در بعضی افراد سالمند رضایت‌بخش نیستند و دوز را نباید با این تصور که کنترل کامل امکان‌پذیر است افزایش داد. شواهدی دال بر اینکه این داروها اثرات سودمندی در دمانس آلزایمر داشته باشند، وجود ندارد و براساس تئوری‌ها با اثرات ضدموسکارینی فنوتیازین‌ها باید انتظار بدترشدن اختلال حافظه و تعقل را داشت (قسمت زیر را ببینید).

بیشتر بهبودهای ظاهری در بیماران برآشفته و ستیزه‌جو به‌طور ساده‌ای بازتاب اثرات آرام‌بخش این داروها است. زمانی که آرام‌بخش آنتی‌سایکوتیک مورد نیاز باشد، فنوتیازینی مانند تیوریدازین مناسب است. اگر نیازی به اثر آرامش‌بخشی نباشد، هالوپریدول و یا یک آنتی‌سایکوز غیرمعمول بسیار مناسب‌تر است. هالوپریدول، عوارض خارج هرمی را افزایش می‌دهد، با این وجود از مصرف آن در بیماران با سابقه بیماری خارج هرمی باید جلوگیری شود. فنوتیازین‌ها، به خصوص داروهای قدیمی‌تر مانند کلروپرومازین، اغلب باعث افت فشارخون وضعیتی به علت اثرات مسدودکنندگی آلفا آدرنورسپتورها می‌شوند. این اثر در سالمندان شدیدتر خواهد بود. به علت پاسخ افزایش یافته تمام این داروها، دوز باید همیشه به *اندازه‌ای* که در *افراد جوان* بزرگسال مصرف می‌شود، شروع کرد. نیمه عمر بعضی فنوتیازین‌ها در سالمندان افزایش می‌یابد.

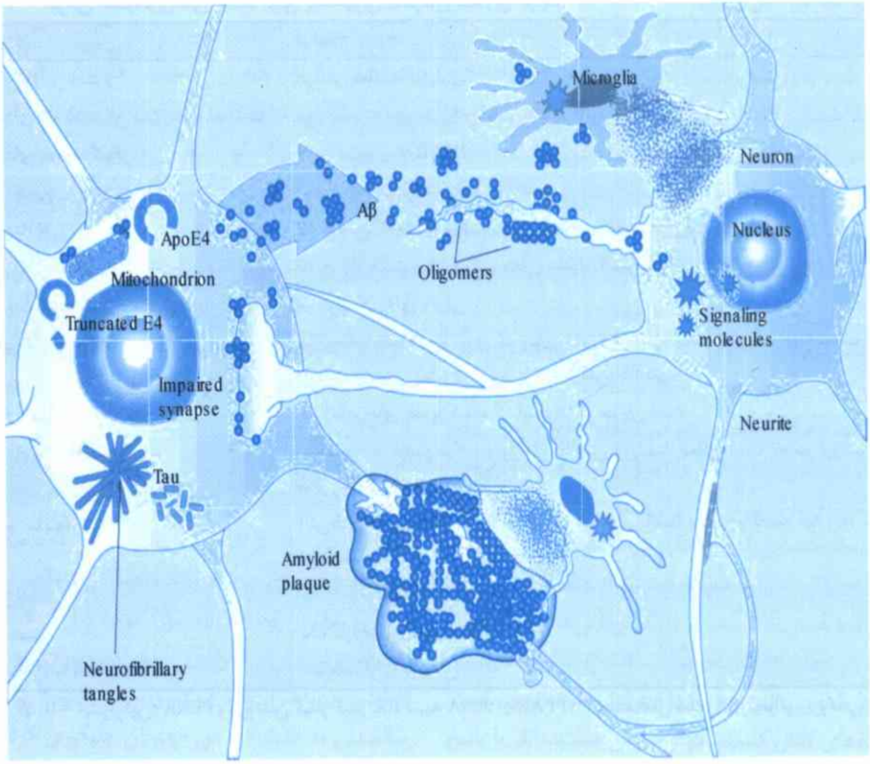
لیتیوم اغلب در درمان مانیا در سالمندان استفاده می‌گردد. از آنجایی که توسط کلیه پاک‌سازی می‌شود، دوز آن باید به طور مناسبی تنظیم شود و سطوح خونی پایش گردد. مصرف همزمان دیورتیک‌های تیازیدی، کلیرانس لیتیوم را کاهش می‌دهد و باید همراه با دوز کاهش یافته و اندازه‌گیری‌های مکرر سطوح خونی لیتیوم باشد.

تصور می‌شود افسردگی روانی در افراد مسن کمتر تشخیص داده شده و کمتر درمان می‌گردد. میزان خودکشی در گروه سنی بالای ۶۵ سال (۲ برابر میانگین ملی) این نظر را حمایت کرده است. متاسفانه، آپاتی، خلق بدون تغییر و گوشه‌گیری از اجتماع مربوط به افسردگی ماژور، ممکن است با دمانس پیری اشتباه گرفته شوند. مدارک بالینی نشان می‌دهند که بیماران مسن به اندازه بیماران جوان به ضد افسردگی‌ها (تمام انواع) پاسخگو هستند، اما افراد مسن به احتمال بیشتری دچار عوارض دارو می‌شوند. این عامل به همراه کاهش کلیرانس بعضی از این داروها، اهمیت توجه به دوز دقیق و ظهور عوارض را مشخص می‌کنند. برخی از افراد مهارکننده‌ای انتخابی باز جذب سروتونین (SSRI) را به جای ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای مصرف می‌شوند زیرا این دارو عوارض اتونوم کمتری دارند در صورتیکه داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای مصرف شوند داروی دیگری که اثرات آنتی‌موکسارینی آن را کاهش دهد بایستی استفاده شود.

داروهای مورد استفاده در بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر با اختلال پیشرونده حافظه و عملکرد شناختی مشخص شده و ممکن است به وضعیت کاملاً نباتی بینجامد که باعث افت شدید عملکرد اجتماعی اقتصادی فرد و مرگ زودرس وی شود. شیوع آن با سن افزایش یافته و ممکن است در افراد بالای ۸۵ سال، ۲۰٪ باشد. هزینه سالیانه زوال عقلی در آمریکا ۱۵۰ تا ۲۱۵ بیلیون دلار است. هر دو شکل تک‌گیر و فامیلی مشخص شده‌اند. حملهٔ اولیه بیماری آلزایمر به همراه نواقص ژنی متعدد شامل تریزومی ۲۱ (کروموزوم ۲۱)، جهش ژن پرسنلین ۱ بر روی کروموزوم ۱۴، و آلل غیرطبیعی، $\varepsilon4$، برای پروتئین همراه با چربی، ApoE، بر روی کروموزوم ۱۹ باشد. برخلاف شکل طبیعی، $\varepsilon3$ و ApoE $\varepsilon2$، شکل $\varepsilon4$ تشکیل رسوب آمیلوئید بتا را تسهیل می‌نماید.

تغییرات پاتولوژیک شامل رسوب افزایش یافته پپتید



شکل ۲-۶۰. برخی فرآیندهای درگیر در بیماری آلزایمر. از چپ: اختلال عملکرد میتوکندری، احتمالاً به‌کارگیری گلوکز را درگیر می‌کند؛ سنتز پروتئین تاو و تجمع کلافه‌های رشته‌ای؛ سنتز آمیلوئید بتا ($A\beta$) و ترشح به فضای خارج سلولی، جایی که ممکن است با سیگنال‌دهی سیناپس تداخل کرده و در پلاک‌ها تجمع یابد.

آمیلوئید بتا در قشر مغزی، که سرانجام منجر به تشکیل پلاک‌های خارج سلولی و ضایعات عروقی مغزی و کلافه‌های رشته‌ای داخل نورونی شامل پروتئین تاو (شکل ۲-۶۰) می‌شود. فقدان پیشرونده‌ای از نورون‌ها به خصوص نورون‌های کولینرژیک وجود داشته و قشر نازک می‌شود. فقدان نورون‌های کولینرژیک منجر به کاهش قابل توجه کولین استیل‌ترانسفراز و دیگر مارکرهای فعالیت کولینرژیک می‌گردد. بیماران با بیماری آلزایمر اغلب نسبت به سمیت‌های داروهایی با اثرات آنتی‌موسکارینی به شدت حساس هستند. برخی شواهد بر افزایش تحریک با گلوتامات به‌عنوان یک همکاری‌کننده در مرگ نورونی دلالت دارند.

درمان‌های بسیاری برای بیماری آلزایمر کشف شده‌اند (جدول ۳-۶۰). بیشترین توجه بر داروهای مقلد کولین متمرکز شده است، چرا که شواهدی دال بر فقدان نورون‌های کولینرژیک وجود دارد. مهار مونوآمین اکسیداز (MAO) نوع B با سلژیلین (L- دپرنیل) نیز پیشنهاد شده است، که برخی اثرات سودمند دارد. دارویی که گیرنده‌های گلوتامات ان متیل دی‌آسپارتات (NMDA) را نیز مهار می‌کند، در دسترس است (زیر را ببینید). و آمپاکین‌ها، موادی که فعالیت سیناپسی در گیرنده‌های AMPA گلوتامات را تسهیل می‌کنند نیز تحت تحقیق قرار دارند. برخی شواهد پیشنهاد می‌کنند که استاتین‌های کاهنده چربی مفید می‌باشند. رزیگلیتازون، عامل PPAR-γ (گیرنده با پرولیفراتور فعال شده پروکسی‌زوم گاما)، هم گزارش شده که اثرات سودمندی در یک مطالعه مقدماتی داشته است. آنچه متسع‌کننده عروقی مغز نامیده می‌شدند، بی‌تأثیر هستند. متأسفانه این دارو با افزایش خطر بیماری‌های قلبی و عروقی همراه بوده و کاربرد آن محدود شده است (فصل ۴۱ را ببینید).

تاکرین (تتراهیدروآمینوآکریدین، THA)، مهارکننده

جدول ۳-۶۰ برخی استراتژی‌های بالقوه برای پیشگیری یا درمان بیماری آلزایمر

درمان	توضیح
مهارکننده‌های کولین استراز	افزایش فعالیت کولینرژیک؛ ۴ دارو تأیید شده‌اند
آنتاگونیست‌های گلوتامات ان متیل دی‌آسپارتات	مهار سمیت تحریکی گلوتامات؛ ۱ دارو تأیید شده است
تعدیل‌کننده‌های مصرف گلوکز	آگونیست‌های PPAR-γ
داروهای ضد چربی	استاتین‌ها (مصرف طبقه‌بندی نشده)
رتینوئید، گیرنده X	بکساروتن، که به‌طور موقت $A\beta$ را در موش کاهش می‌دهد
NSAIDها	نتایج ناامیدکننده با مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز (COX) -۲- ولی توجه ادامه دارد.
واکسن‌های ضد آمیلوئید	در کارآزمایی‌های بالینی
آنتی‌بادی‌های ضد آمیلوئید	پینوزوماب و سولانزوماب در کارآزمایی‌های بالینی شکست خورده‌اند اما کینتیک $A\beta$ را تغییر داده‌اند، بایستی پیش از شروع علائم، درمان آغاز شود
مهارکننده‌های سنتز آمیلوئید بتا	کارآزمایی‌های تعدیل‌کننده گاماسکرتاز در جریان است
تثبیت‌کننده‌های میکروتوبول	داروهایی که تجمع میکروتوبول‌ها را کاهش می‌دهند ممکن است تجمع پروتئین تائو را در موش کاهش دهند
آنتی‌بادی ضد سایتوکاینی	آنتی‌بادی‌های ضد IL-12,23 اختلالات شناختی وابسته به سن و تجمع $A\beta$ را در موش کاهش می‌دهند.
آنتی‌اکسیدان‌ها	نتایج ناامیدکننده
فاکتور رشد عصب	یک کارآزمایی بسیار کوچک
مهارکننده PERK یا GSK2606414	مطالعات اولیه در موش

$A\beta$= آمیلوئید β؛ IL= اینترلوکین؛ PERK و پروتئین کیناز کیناز ER شبیه RNA؛ PPAR-γ= گیرنده فعال شده با پرولیفراتور پروکسی‌زوم گاما

طویل‌الاثر کولین‌استراز و تعدیل‌کننده موسکارینی، اولین دارویی بود که نشان داده شد در درمان بیماری آلزایمر مفید است. به دلیل سمیت کبدی آن، تاکرین تقریباً به‌طور کامل در مصرف بالینی با مهارکننده‌های کولین استراز جدیدتر جایگزین شده است: دونپزیل[1]، ریواستیگمین[2]، و گالانتامین[3]. این عوامل به صورت خوراکی فعال بوده، دارای نفوذ کافی در دستگاه عصبی مرکزی هستند، و بسیار کمتر از تاکرین سمی هستند. گرچه شواهد موجود برای سودمندی مهارکننده‌های کولین استراز (و ممانتین، قسمت زیر را ببینید) ازنظر آماری قابل‌توجه می‌باشند، ولی سودمندی بالینی از این داروها کم و موقتی است، ولی از پیشرفت بیماری پیشگیری نمی‌کند. مهارکننده‌های کولین استراز موجب عوارض جانبی عمده‌ای شامل تهوع و استفراغ، و دیگر اثرات محیطی مقلد کولین می‌گردند. این داروها در بیمارانی که سایر داروهای مهارکننده آنزیم‌های سیتوکروم P450 را دریافت می‌کنند (کتوکونازول، کینیدین: فصل ۴ را ببینید)، باید با احتیاط مصرف شوند. فرآورده‌های در دسترس در فصل ۷ فهرست شده‌اند.

فعالیت سمی تحریکی انتقال گلوتامات از راه گیرنده‌های NMDA در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر بدیهی فرض شده است. ممانتین[4] به روش وابسته به مصرف به کانال‌های گیرنده NMDA متصل می‌شود و مهار غیر رقابتی ایجاد می‌کند. به نظر می‌رسد، این دارو بهتر تحمل می‌شود و عوارض کمتری نسبت به مهارکننده‌های کولین استراز داشته باشد. ممانتین با نام نامندا[5]، در قرص‌های ۵ و ۱۰ میلی‌گرمی در دسترس است. تحقیقات اخیر بر آمیلوئید بتا تمرکز داشته است. زیرا پلاک‌های مشخص اغلب شامل این پپتید هستند. متأسفانه دو آنتی‌بادی آنتی‌آمیلوئید سولانزوماب و باپینزوماب نتوانستند حافظه را بهبود بخشیده یا بیماری را متوقف کنند (در فاز ۲ کارآزمایی بالینی). تلاش دیگر پیشنهاد می‌کند تجمع پروتئین‌های تائو فیلامنت ترکیب بحرانی در آسیب نورونی در بیماری آلزایمر و چند بیماری مختلف نورودژنراتیو دیگر است. تجمع تائو به نظر با جدایی میکروتوبول‌ها در نورون، که تحقیقات را جهت ساخت داروی مهارکننده تقویت می‌کند، سبب پیشنهاد داروی اپوتیکون شده است.

1- denepezil
2- rivastigmine
3- galantamine
4- Memantine
5- Namenda

داروهای قلبی عروقی

داروهای ضد افزایش فشارخون

فشارخون، به خصوص فشار سیستولیک، با افزایش سن در کشورهای غربی و در بیشتر فرهنگ‌هایی که دریافت نمک بالا است، افزایش می‌یابد. در زنان، این افزایش بعد از سن ۵۰ سالگی بارزتر است. اگرچه در گذشته رویکرد محافظه‌کارانه‌ای در درمان فشارخون وجود داشت، ولی امروزه بیشتر پزشکان معتقدند که افزایش فشارخون در افراد مسن باید به شدت درمان شود.

اصول پایه درمان در گروه سنی سالمندان با آن چه در فصل ۱۱ توضیح داده شد، تفاوتی ندارد، اما باید به تغییرات فارماکوکینتیک و مکانیسم‌های جبرانی نامحسوس نیز توجه نمود. درمان غیر دارویی (کاهش وزن در افراد چاق و محدودیت مصرف نمک) به علت بی‌عارضه‌بودن، باید مورد تشویق قرار گیرد. تیازیدها، نخستین قدم منطقی در درمان دارویی هستند. هیپوکالمی، هیپرگلیسمی و هیپراوریسمی ایجاد شده با این عوامل، در افراد مسن به علت بروز بالاتر آریتمی‌ها، دیابت نوع ۲ و نقرس بسیار مطرح است. بنابراین، استفاده از دوز کم داروهای ضد فشارخون ـ نه دوز حداکثر دیورتیک مهم است. مسدودکننده‌های کانال کلسیم، مؤثر و ایمن هستند، اگر با پاسخ مناسب تنظیم شوند. آنها به خصوص در بیمارانی که آنژین آترواسکلروتیک دارند مفید هستند (فصل ۱۲ را ببینید). مسدودکننده‌های بتا، بالقوه در بیماران دچار بیماری انسداد مسیر هوایی خطرناک هستند و از مسدودکننده‌های کانال کلسیم در بیماران مسن مگر در صورت وجود نارسایی قلبی، کمتر مؤثر هستند. قوی‌ترین داروها، مانند مینوکسیدیل به‌ندرت نیاز می‌باشند. هر بیمار دریافت‌کننده داروهای ضد فشارخون باید به طور منظم از نظر افت فشارخون وضعیتی کنترل شود، زیرا خطر ایسکمی مغزی و سقوط وجود دارد.

عوامل اینوتروپیک مثبت

نارسایی قلبی، بیماری شایع و به خصوص کشنده در سالمندی است. ترس از این شرایط ممکن است یکی از عللی باشد که پزشکان از گلیکوزیدهای قلبی در این گروه سنی زیاد استفاده می‌کنند. اثرات سمی دیگوکسین، به خصوص در جمعیت سالمندان خطرناک است، زیرا افراد مسن به آریتمی‌ها بسیار مستعدتر هستند. کلیرانس دیگوکسین معمولاً در گروه سنی بالا کاهش می‌یابد، به‌ویژه زمانی که حجم توزیع نیز کاهش یافته است. در نتیجه نیمه عمر این دارو ۵۰ درصد یا بیشتر افزایش می‌یابد. از آنجایی که دارو بیشتر از راه کلیه‌ها پاک‌سازی می‌شود، عملکرد کلیه در تنظیم دوز رژیم درمانی باید مد نظر باشد. شواهدی دال بر افزایش حساسیت فارماکودینامیکی به اثرات درمانی گلیکوزیدهای قلبی وجود ندارد. در حقیقت، مطالعات حیوانی حاکی از کاهش احتمالی در حساسیت درمانی هستند. از سوی دیگر، احتمالاً، حساسیت به ایجاد آریتمی‌های پرعارضه، افزایش رخ می‌دهد. هیپوکالمی، هیپومنیزیمی، هیپوکسی (ناشی از بیماری ریوی) آترواسکلروز کرونری همگی به بروز بالای آریتمی‌های القایی با دیژیتالیس‌ها در بیماران سالمند می‌انجامند. عوارض کمتر شایع دیژیتالیس‌ها مانند دلیریوم، تغییرات بینایی و اختلالات اندوکرین (فصل ۱۳ را ببینید) نیز اغلب در افراد مسن‌تر از جوانان رخ می‌دهند.

عوامل ضد آریتمی

درمان آریتمی‌ها، در افراد مسن به خصوص به علت فقدان ذخیره همودینامیکی خوب، شیوع اختلالات الکترولیت و شیوع بالای بیماری شدید کرونری، باید مورد توجه قرار گیرد. با افزایش سن کلیرانس کینیدین و پروکایین آمید کاهش یافته و نیمه عمر آنها افزایش می‌یابد. از مصرف دیزوپیرامید احتمالاً باید در جمعیت سالمندان به علت عوارض مهم آن جلوگیری کرد. فعالیت ضد موسکارینی سبب مشکلات دفع ادرار در مردان می‌شود، و اثرات اینوتوپیک منفی، سبب نارسایی قلبی می‌شود. کلیرانس لیدوکائین به ظاهر اندکی تغییر می‌کند، اما نیمه عمر آن در سالمندان افزایش می‌یابد. اگرچه این مشاهده حاکی از افزایش حجم توزیع است، توصیه شده است که دوز بارگیری این دارو در سالمندان به علت حساسیت بالاتر آنها به عوارض، کاهش یابد.

شواهد جدید نشان می‌دهند که بسیاری بیماران دچار فیبریلاسیون دهلیزی ـ آریتمی بسیار شایع در سالمندان ـ با کنترل ساده سرعت انقباض، به خوبی به ریتم سینوسی طبیعی بر می‌گردند. برای کاهش خطر ترومبوآمبولیسم در فیبریلاسیون دهلیزی مزمن باید اقداماتی (مانند داروهای ضد لخته) لحاظ شود.

داروهای ضد میکروبی

تغییرات وابسته به سن بسیاری منجر به بروز بالای عفونت‌ها در سالمندان می‌شوند. به نظر می‌رسد، دفاع میزبان در سالمندان کاهش می‌یابد و به صورت افزایش عفونت‌های جدی و سرطان بروز می‌کند. این امر ممکن است بازتاب تغییر در عملکرد

لنفوسیت T باشد. در ریه‌ها، کاهش واضح پاکسازی مخاطی مژکی (وابسته به سن و تنباکو) منجر به افزایش استعداد به عفونت می‌شود. در دستگاه ادراری، بروز عفونت جدی با احتباس ادراری و کاتترگذاری در مردان بسیار افزایش می‌یابد. ایمنی زائی پیشگیری بایستی حفظ شود واکسن آنفلوانزا بصورت سالانه تزریق شود. توکسید تتنوس هر ۱۰ سال و واکسن نیوموکوک و زوستر یک بار برای تمام عمر تزریق شود.

از سال ۱۹۴۰، داروهای ضد میکروبی برای افزایش طول زندگی بیشتر از سایر گروه‌های دیگر گسترش یافتند، زیرا آنها می‌توانند برخی از انواع انحرافات سدهای طبیعی را جبران کنند. اصل اساسی درمان افراد مسن با این عوامل، تفاوتی با عوامل مورد استفاده در افراد جوان ندارد و در فصل ۵۱ بیان شده است. تغییرات فارماکوکینتیکی عمده، در ارتباط با کاهش عملکرد کلیوی است. از آنجایی که بیشتر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولون از این مسیر دفع می‌شوند، تغییرات مهم نیمه عمر در آنها باید مد نظر باشد. این موضوع به خصوص در مورد آمینوگلیکوزیدها مهم است، زیرا سبب عوارض وابسته به غلظت و وابسته به زمان، در کلیه می‌شوند. نیمه عمر جنتامایسین، کانامایسین و نتیلمایسین، بیش از ۲ برابر می‌شود. براساس یک مطالعه، این افزایش در مورد توبرامایسین خیلی واضح نیست.

داروهای ضدالتهابی

استئوآرتریت، بیماری بسیار شایعی در افراد مسن است. آرتریت روماتویید کمتر به‌عنوان مشکل انحصاری سالمندان محسوب می‌شود، اما درمان دارویی همچنان قابل استفاده است. اصول پایه درج شده در فصل ۳۶ و ویژگی‌های دردهای ضد التهابی توضیح داده شده در آن فصل، در اینجا نیز کاملاً صدق می‌کند.

عوامل ضدالتهابی غیر استروییدی (NSAIDها)، با دقت خاصی باید در افراد مسن، استفاده شود، زیرا سبب بروز عوارضی می‌شوند که سالمندان به آنها بسیار حساس هستند. در مورد آسپیرین، مهم‌ترین این عوارض، تحریک‌پذیری و خونریزی گوارشی است. در مورد NSAIDsهای جدیدتر، مهم‌ترین موضوع آسیب کلیوی است که ممکن است غیرقابل برگشت باشد. از آنجایی که این داروها نخست در کلیه پاکسازی می‌شوند، به سرعت در افراد مسن و به خصوص در افرادی که هم اکنون عملکرد کلیوی آنها بیشتر از محدوده متوسط برای سن‌شان است، تجمع می‌یابند. بنابراین به راحتی چرخه معیوبی ایجاد می‌شود که در آن تجمع NSAID سبب آسیب کلیوی بیشتر و تجمع بیشتر دارو می‌گردد. شواهدی مبنی بر ایمنی بیشتر NSAIDهای اختصاصی COX-2 در مورد عملکرد کلیوی وجود ندارد. بیماران مسن دریافت‌کننده دوزهای بالای NSAID باید به دقت در مورد تغییرات عملکرد کلیه بررسی شوند.

کورتیکواستروییدها در بیماران مسنی که نمی‌توانند دوزهای کامل NSAID را تحمل کنند، بسیار مفید است. با این وجود، همواره سبب افزایش استئوپروز وابسته به دوز و وابسته به طول مدت مصرف، که عارضه خطرناک در سالمندان است، می‌شوند. مشخص نیست که این اثر القایی دارو می‌تواند با افزایش دریافت کلسیم و ویتامین D، کاهش یابد یا خیر، اما عاقلانه است که این عوامل و بیس‌فسفونات‌ها را در صورت وجود استئوپروز در نظر داشت. انجام ورزش مکرر را در هر بیمار دریافت‌کننده کورتیکواستروپیید باید تشویق نمود.

داروهای چشمی

داروهای مورد استفاده در گلوکوم

گلوکوم در سالمندی شایع‌تر است، اما درمان آن با گلوکوم با شروع زودرس تفاوتی ندارد. درمان گلوکوم در فصل ۱۰ بحث شده است.

دژنراسیون ماکولا

در دژنراسیون ماکولای وابسته به سن[1] (AMD) شایع‌ترین علت کوری در سالمندان کشورهای توسعه یافته است. دو شکل از AMD پیشرفته شناسایی شده است: شکل «مرطوب» غیرعروقی که با رشد عروق خونی جدید در فضای تحت شبکیه همراه است و شکل خشک که با واسکولاریزاسیون غیرطبیعی همراهی ندارد و شایع‌تر نیز هست. با اینکه علت AMD ناشناخته است، سیگار عامل خطر قطعی است و تصور می‌شود استرس اکسیداتیو مدت‌هاست که دارای نقش شناخته شده است. با این دیدگاه، آنتی‌اکسیدان‌ها برای پیشگیری یا به تأخیر انداختن شروع AMD به‌کار گرفته شده است. فرمولاسیون‌های خوراکی ویتامین‌های E، C، بتاکاروتن، اکسید روی و اکسید مس موجود هستند. شواهد کارایی این آنتی‌اکسیدان‌ها معدود است. داروهای خوراکی کارآزمایی‌های بالینی شامل کاروتنوئیدهای لوتئین و زی‌گزانتین و اسیدهای چرب زنجیره غیراشباع (n-3) است.

در AMD پیشرفته، درمان تنها در شکل غیرعروقی، با

1- age-related macular degeneration

موفقیت متوسطی همراه بوده است. اکنون AMD غیرعروقی را می‌توان با نوردرمانی لیزری یا آنتی‌بادی‌هایی علیه عامل رشد عروقی اندوتلیال (VEGF) درمان کرد. سه آنتی‌بادی موجود هستند: بواسیزوماب (آواستین)، رانی‌بی‌زوماب (لونسیتیس) و پگاپستانیب (ماکوژن)، دو ترکیب آخر برای درمان AMD غیرعروقی تأیید شده است. این داروها برای اثر موضعی در زجاجیه تجویز می‌شوند. رانی‌بی‌زوماب بسیار گران است. پروتئین‌های الحاقی و عوامل RNA که به VEGF الحاق می‌یابند، تحت مطالعه هستند.

■ واکنش‌های دارویی نامطلوب در سالمندان

ارتباط مثبت بین تعداد داروهای مصرفی و بروز واکنش‌های نامطلوب به آنها به خوبی اثبات شده است. در مراکز مراقبت‌های طولانی مدت که بخش اعظمی از آنها را سالمندان تشکیل می‌دهند، میانگین تعداد نسخه‌های هر بیمار بین ۶ تا ۸ عدد متفاوت است. مطالعات نشان داده‌اند که هنگامی که دارو مصرف می‌شود، درصد بروز واکنش‌های نامطلوب در بیماران ۱۰ درصد است و زمان مصرف ۱۰ دارو همزمان به ۱۰۰ درصد افزایش می‌یابد. بنابراین، باید انتظار داشت که حدود نیمی از بیماران تحت مراقبت‌های طولانی مدت، زمانی دچار تشخیص یا عدم تشخیص واکنش‌ها شوند. بیمارانی که خانه‌نشین هستند ممکن است از چندین پزشک برای مشکلات متعدد خود استفاده نموده و چندین نوع نسخه با داروهای مختلف را استفاده کنند که این داروها ممکن است از لحاظ تأثیرات هم‌پوشانی داشته باشند. بنابراین آنالیز "brown bag" در این بیماران الزامی است. آنالیز brown bag شامل درخواست از بیمار در زمینه ارائه تمام داروها، مکمل‌ها و ویتامین‌هایی است که پزشک برای او تجویز کرده و وی در حال مصرف آنهاست. ممکن است برخی از داروها تکرار شده و لذا مصرف دوباره آنها غیرضروری است. گاهی ممکن است میزان کلی داروها ۳۰ تا ۵۰٪ کاهش یابد.

بروز کلی واکنش‌های دارویی در بیماران سالمند، حداقل ۲ برابر وضعیت موجود در جمعیت جوانان تخمین زده می‌شود. دلایل بروز بالای این پدیده، بدون شک شامل خطاهای نسخه‌نویسی در مورد بخشی از پزشکان و خطاهای مصرف دارو در بیماران است. خطای پزشکان، گاهی به علت عدم درک اهمیت تغییرات فارماکوکینتیکی با افزایش سن و بیماری‌های مرتبط با آن، روی می‌دهد. بعضی خطاها به این علت روی می‌دهند که پزشک از داروی ناسازگار نسخه شده از سوی پزشک دیگر برای همان بیمار، ناآگاه است. برای مثال، سایمتیدین، یک مسدودکننده H_2 به طور گسترده‌ای برای سالمندان تجویز می‌شود (یا به صورت OTC توصیه می‌شود)، که سبب بروز بالاتر اثرات نامطلوب (مانند گیجی، اختلال تکلم) در جمعیت سالمندان نسبت به جوانان می‌شود. همچنین، این دارو متابولیسم کبدی، بسیاری داروها را مهار می‌کند از جمله فنی‌توئین، وارفارین، مسدودکننده‌های بتا و سایر عوامل. بیمار مصرف‌کننده یکی از این داروها، ممکن است به طور واضحی با تجویز سایمتیدین دچار سطوح خونی بالا و عوارض شدید شود. مثال‌های بیشتر از داروهایی که آنزیم‌های میکروزومال کبدی را مهار می‌کنند و سبب اثرات نامطلوب می‌شوند در فصول ۴ و ۶۶ کتاب توضیح داده شده است.

خطای بیماران ممکن است به علت عدم پذیرش عللی که در ذیل آمده است، باشد. علاوه بر این، آنها اغلب نتیجه مصرف داروهای بدون نسخه بدون آگاهی پزشک هستند. همان طور که در فصول ۶۳ و ۶۴ اشاره شد، بسیاری از عوامل OTC و داروهای گیاهی حاوی "اجزای پنهانی" با اثرات فارماکولوژیکی قدرتمندی هستند. برای مثال بسیاری از آنتی‌هیستامین‌ها اثرات آرام‌بخشی واضحی دارند و در بیماران با اختلالات عملکرد شناختی بسیار خطرناک هستند. به طور مشابه، اثر ضدموسکارینی آنها ممکن است موجب احتباس ادراری در مردان سالمند یا گلوکوم در بیماران با زاویه باریک اتاقک قدامی شود. اگر بیمار داروی مهارکننده متابولیسم نیز دریافت کند، مانند سایمتیدین، احتمال عوارض نامطلوب بیشتر افزایش می‌یابد. بیمار مصرف کننده داروی گیاهی حاوی زنجبیل به احتمال زیاد، در هنگام مصرف دوز کم آسپیرین دچار خونریزی خواهد شد.

■ جنبه‌های عملی فارماکولوژی سالمندان

با مصرف هوشمندانه دارو، کیفیت زندگی در بیماران سالمند می‌تواند بسیار بهبود یافته و طول عمر آنها افزایش یابد. با این وجود، موانع عملی زیادی در پذیرش دارو وجود دارد که پزشک باید آنها را بشناسد.

هزینه داروها در بیماران با درآمد مختصر بازنشستگی که تحت پوشش بیمه قرار ندارند، می‌تواند مانع مهمی به حساب آید. نسخه دهنده باید از هزینه دارو و درمان‌های مکمل ارزان‌تر آگاه باشد برای مثال، هزینه ماهانه درمان آرتریت با NSAIDهای جدید ممکن است از صد دلار بیشتر شود، در حالی‌که با ایبوپروفن و ناپروکسن (NSAID قدیمی‌تر) حدود ۲۰ دلار است. عدم پذیرش، ممکن است نتیجه فراموشی یا گیجی باشد، به

خصوص اگر بیمار داروهای متعدد در فاصله‌های مختلف مصرف می‌کند. بررسی آماری در سال ۱۹۸۶ نشان داد که جمعیت بالای ۶۵ سال، ۳۲ درصد داروهای نسخه شده در USA را به خود اختصاصی می‌دهند، اگرچه این بیماران تنها ۱۲-۱۱ درصد جمعیت را در آن زمان شامل می‌شوند. از آنجا که نسخه‌ها اغلب به وسیله پزشکان مختلفی نوشته می‌شود، معمولاً تلاشی در راستای تنظیم رژیم، ادغامی که در آن داروها با فواصل دوز مشابه برای بیماری‌های تحت درمان مصرف شوند، نمی‌شود. بیماران ممکن است دستورات لازم برای تکمیل طول مدت ثابت درمان را هنگامی که دوره‌ای از داروی ضد عفونت مصرف می‌شود، فراموش کنند. ناپدیدشدن علایم اغلب بهترین دلیل برای قطع مصرف دارو محسوب می‌شود، به خصوص اگر نسخه گران باشد.

عدم مصرف دارو ممکن است عمدی نیز باشد. تصمیم بر عدم مصرف یک دارو ممکن است براساس تجربه قبلی آن باشد. دلایل خوبی برای این عدم مصرف، عاقلانه وجود دارد و پزشک باید سعی کند آنها را روشن کند. این تلاش‌ها ممکن است پذیرش داروهای مکمل را افزایش دهد، زیرا وارد نمودن بیمار به عنوان همکار در تصمیم‌گیری درمانی، انگیزه او را برای موفقیت افزایش می‌دهد.

بعضی از خطاها در طول مصرف ناشی از ناتوانی پزشک است. آرتریت، تومور و مشکلات بینایی همگی ممکن است دخیل باشند. داروهای مایع که با "قاشق پر" اندازه‌گیری می‌شوند به خصوص برای بیماران با هر نوع لرزش یا اختلال حرکتی نامناسب هستند. استفاده از قطره‌چکان ویژه کودکان در این موارد ممکن است کمک‌کننده باشد. به علت کاهش تولید بزاق، بیمار مسن‌تر اغلب با بلع قرص‌های بزرگ مشکل دارند. ظرف‌های "مقاوم در برابر کودک"[1] اغلب اگر بیمار دچار آرتریت باشد "مقاوم در برابر مسن"[2] نیز خواهند بود. کاتاراکت و دژنراسیون ماکولا در تعداد زیادی از بیماران بالای ۷۰ سال رخ می‌دهد. بنابراین علامت‌های روی بطری داروها باید به اندازه‌ای بزرگ باشد که بیمار دچار کاهش بینایی بتواند بخواند، یا اگر بیمار نمی‌تواند دیگر بخواند، رنگ‌بندی شوند تا آنها را ببیند. به دلیل نقص در شنوائی حتی در صورت مصرف از ابزارهای مکمی ممکن است مقررات مصرف توسط افراد سالمند بطور کامل مورد توجه قرار نگیرد دستورات نوشتاری می‌تواند کمک‌کننده باشد.

درمان دارویی قدرت قابل ملاحظه‌ای در ایجاد اثرات مفید و مضر در بیماران سالمند دارد. تعادل را با رعایت تعدادی اصول می‌توان در جهت صحیح برقرار نمود:

۱. تاریخچه مصرف دارویی دقیقی تهیه کنید، بیماری که باید درمان شود و ممکن است ناشی از دارو باشد یا داروهای مصرفی منجر به تداخلات با داروهای نسخه شده شوند.
۲. فقط برای یک مورد خاص و منطقی دارو تجویز کنید. برای دیس‌پپسی، امپرازول تجویز نکنید. راهنمای کارشناس نیز به‌طور منظم از سوی سازمان ملی و پایگاه اطلاعاتی نظیر Up ToDate.com نیز منتشر می‌شود.
۳. هدف درمان دارویی را تعریف کنید. از دوزهای کم شروع کنید و به سمت پاسخ دلخواه میزان دارو را تنظیم کنید. حداقل به اندازه ۳ نیمه عمر دارو (تعدیل شده برای سن)، قبل از افزایش دوز، صبر کنید. اگر پاسخ مورد انتظار با دوز طبیعی بزرگسالان رخ نداد، سطوح خونی را بررسی کنید. اگر پاسخ مورد انتظار با سطح خونی مناسب رخ نداد، داروی دیگری را تجویز کنید.
۴. در مورد واکنش‌ها و تداخلات دارویی همیشه میزان بالایی از تردید را در نظر داشته باشید. از سایر داروهای مصرفی بیمار (هم از داروهای بدون نسخه و داروهای گیاهی)، اطلاع یابید.
۵. تا آنجا که ممکن است رژیم را ساده کنید. زمانی که داروهای زیادی تجویز می‌شود، سعی کنید از داروهایی که می‌توان در زمانی مشابه از روز مصرف کرد، استفاده کنید. تا حدی که ممکن است تعداد داروهای مصرفی را کاهش دهید.

پاسخ مطالعه مورد

این بیمار چندین مشکل بالینی دارد که درمان با احتیاط را ضروری می‌سازد. افزایش فشار خون به خوبی قابل درمان است. مراحل تشریح شده در فصل ۱۱ در درمان فشار در افراد سالخورده و جوان مناسب است. آموزش بیمار در زمینه عدم تمایل وی برای مصرف دارو ضروری است. بیماری آلزایمر به یکی از داروها آنتی‌کولین استراز (دونه پیزل، ریواستیگمین، گالان‌تامین) پاسخ می‌دهد. به‌طور جایگزین ممکن است بتوان از ممانتین نیز استفاده کرد. متأسفانه دژنراسیون ماکولار وابسته به سن (اصلی‌ترین علت اختلال در بینایی) به‌طور کامل درمان نمی‌شود. اما "wet" (نئوواسکولار) ممکن است به یکی از داروهای رایج (بواسیزوماب، رانیبیزوماب، پگاپتانیب) پاسخ دهد. اما به هرحال درمان بسیار پرهزینه است.

1- Childproof
2- elder-proof

فصل

۶۱ فارماکولوژی بیماری‌های پوستی

مطالعه مورد

زنی ۲۲ ساله با شکایت از بدترشدن پسوریازیس معرفی می‌گردد. وی تاریخچه‌ای قوی از بیماری داشته و ضایعاتی روی سر و آرنج‌ها برای سال‌ها داشته است. وی به‌تازگی متوجه ضایعات جدیدی شده که روی زانوها و کف پاهایش گسترش یافته‌اند. او از کرم هیدروکورتیزون موضعی بدون نسخه استفاده می‌کرده، ولی می‌پذیرد که این درمان به نظر کمک‌کننده نمی‌آید. چه گزینه‌های درمانی برای درمان این بیماری مزمن در دسترس هستند؟

پوست، فرصت‌های خاصی را برای پزشک فراهم می‌آورد. به‌ویژه تجویز موضعی دارو به خصوص برای بیماری‌های پوست مناسب است اگرچه بعضی بیماری‌های پوستی به داروهای تجویز شده به صورت سیستمیک، به همان خوبی یا بهتر پاسخ می‌دهند.

اصول کلی فارماکوکینتیک که در مصرف داروهای پوستی حاکم است، مانند سایر اصول حاکم بر سایر مسیرهای تجویز دارو است (فصول ۱ و ۳ را ببینید) اگرچه اغلب پوست به صورت یک ساختمان سه لایه ساده قلمداد می‌شود (شکل ۱-۶۱)، ولی پوست انسان حاوی مجموعه‌ای پیچیده از سدهای در برابر انتشار است. اندازه‌گیری کمی نفوذ داروها و حامل‌های دارویی از میان این سدها، اساس تحلیل فارماکوکینتیکی درمان بیماری‌های پوستی است و روش‌های انجام این اندازه‌گیری‌ها به سرعت در حال افزایش در تعداد و حساسیت است.

متغیرهای اصلی که پاسخ فارماکولوژیکی به داروهای اعمال شده به پوست را مشخص می‌کند شامل موارد زیر است:

۱. **تنوع منطقه‌ای در نفوذ دارو:** به عنوان مثال، اسکروتوم، صورت، زیربغل و پوست سر، بسیار نفوذپذیرتر از پیشانی هستند و ممکن است داروی کمتری برای اثر متعادل نیاز داشته باشند.

۲. **گرادیان غلظت:** افزایش گرادیان غلظت، میزان عبور دارو در واحد زمان را افزایش می‌دهد، مانند انتشار از سایر موانع (فصل ۱). بنابراین، مقاومت به کورتیکواستروییدهای موضعی را می‌توان با استفاده از غلظت بیشتر دارو، در هم شکست.

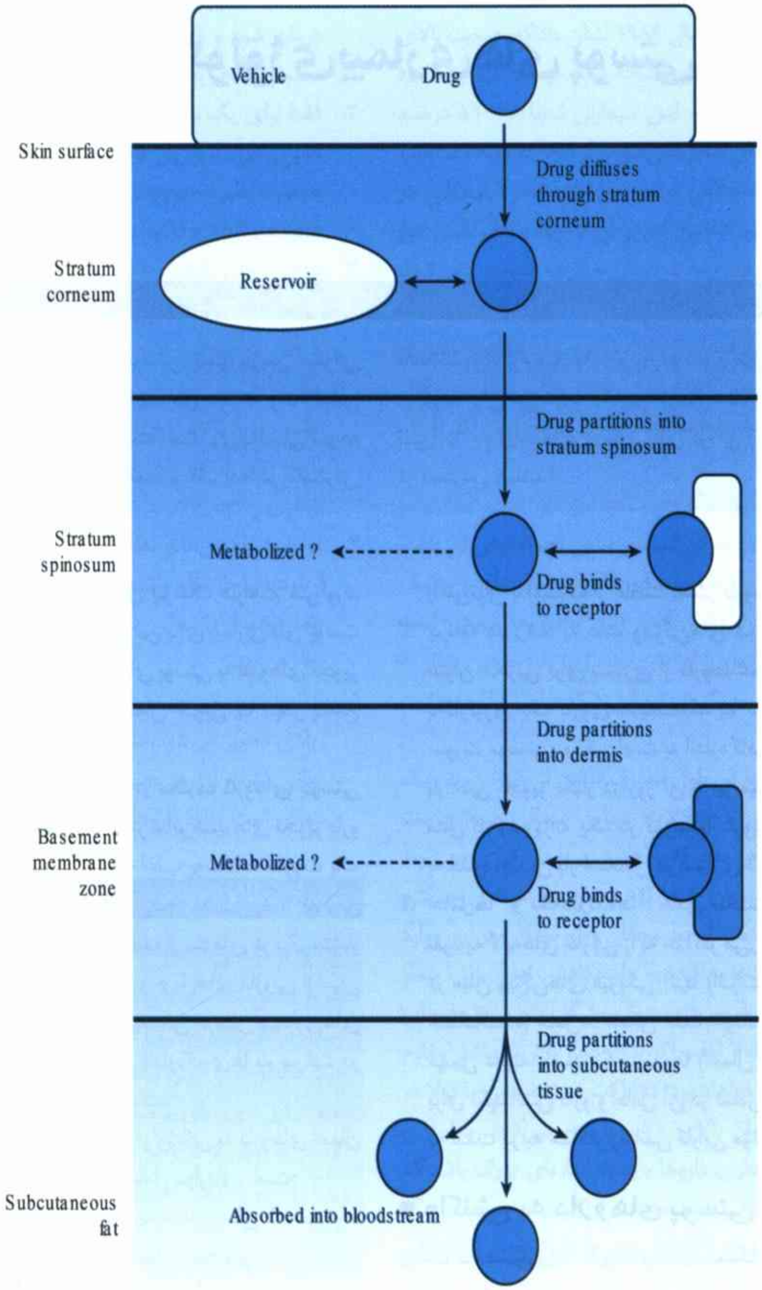
۳. **برنامه مصرف:** به علت ویژگی‌های فیزیکی، پوست به عنوان مخزنی برای بسیاری از داروها عمل می‌کند. چه‌بسا به‌کارگیری یک داروی سیستمیک با نیمه‌عمر کوتاه به صورت موضعی، ممکن است به اندازه کافی برای امکان یک بار حتی تجویز یکبار در روز آن را نیز میسر می‌کند. برای مثال کاربرد روزانه یک بار کورتیکواسترویید به نظر می‌رسد به اندازه چندین بار استعمال در بسیاری شرایط مؤثر باشد.

۴. **حامل‌ها[1] و نگه‌دارنده‌ها[2]:** حامل مناسب، توانایی دارو در نفوذ به لایه‌های خارجی را به حداکثر می‌رساند. علاوه بر این در میان ویژگی‌های فیزیکی آنها (اثرات مرطوب‌کننده یا خشک‌کننده) حامل‌ها ممکن است خودشان اثرات درمانی مهمی داشته باشند. نگه‌دارنده‌ها (اعمال پوشش پلاستیکی برای نگهداشتن دارو و حامل آن در تماس نزدیک با پوست) به شدت در به حداکثر رساندن کارایی مؤثر است.

■ واکنش به داروهای پوستی

پوست به بسیاری از داروهای سیستمیک به‌صورت علائم مختلف واکنش نشان می‌دهد. به‌علاوه برخی از داروهای مورد استفاده در پوست سبب چنین واکنش‌هایی می‌شود. مهمترین نوع این واکنش‌ها در جدول ۱-۶۱ آمده است.

1- Vehicles 2- Occulsion



شکل ۱-۶۱. دیاگرام شماتیکی جذب زیر پوستی.

جدول ۱-۶۱ کارایی نسبی برخی از کورتیکواستروییدهای موضعی در ترکیبات مختلف

نوع واکنش	مکانیسم	توضیحات
تحریک‌پذیری	غیرآلرژیک	رایج‌ترین واکنش موضعی
تحریک‌پذیری با نور	غیرآلرژیک	سمیت با نور، معمولاً نیازمند مواجهه با UVA است
درماتیت تماسی آلرژیک	آلرژیک	افزایش حساسیت تأخیری نوع IV
درماتیت تماسی ناشی از نور	آلرژیک	ازدیاد حساسیت نوع IV، معمولاً نیازمند مواجهه با نور می‌باشد.
کهیرهای پوستی ایمونولوژیک	آلرژیک آلرژیک	افزایش حساسیت فوری نوع I با واسطه IgEایمونولوژیک که ممکن است سبب آنافیلاکسی شود
کهیرهای پوستی غیرایمونولوژیک	غیرآلرژیک	کهیر رایج ناشی از تماس، بدون حساسیت رخ می‌دهد

■ حامل‌های پوستی

داروهای موضعی معمولاً شامل اجزای فعالی است که در حامل تسهیل‌کننده استعمال جلدی، ادغام شده‌اند. از جمله‌ملاحظات مهم در انتخاب حامل می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: تبادل حلالیت عامل فعال در حامل؛ سرعت آزادسازی عامل از حامل؛ توانایی حامل در هیدراته‌کردن لایه شاخی، و لذا افزایش نفوذ، پایداری عامل درمانی در حامل و تعاملات فیزیکی و شیمیایی حامل، استراتوم کرونئوم و عامل فعال.

بسته به نوع حامل، انواع حامل‌های پوستی به صورت تنتورها، پانسمان‌های مرطوب، لوسیون‌ها، ژل‌ها، آئروسل‌ها، پودرها، خمیرها، کرم‌ها، کف‌ها و پمادها طبقه‌بندی می‌شوند. توانایی حامل در جلوگیری از تبخیر از سطح پوست در این سری ذکر شده افزایش می‌یابد، در تنتور و پانسمان مرطوب کمترین و در پماد بیشترین است. در کل، التهاب حاد همراه ترشح، وزیکول‌سازی و دلمه[1] به خوبی با ترکیبات خشک‌کننده مانند تنتور، پانسمان مرطوب و لوسیون درمان می‌شود، در حالی که التهاب مزمن با خشکی غیرعادی، پوسته‌ریزی و ضخامت پوست، به خوبی با ترکیبات نرم‌کننده مثل کرم و پماد درمان می‌شود. تنتورها، لوسیون‌ها، ژل‌ها، کف‌ها، و آئروسل‌ها، برای اعمال بر روی پوست سر و نواحی مودار، مناسب هستند. کرم‌های امولسیونی پاک‌کننده در نواحی چین‌دار بدون ایجاد وارفتگی ممکن است استفاده شوند.

عوامل امولسیونی برای فراهم آوردن ترکیبات هموژن و پایدار در هنگام مخلوط‌کردن مایعات غیرقابل ادغام مانند کرم‌های روغن در آب، استفاده می‌شوند. جایگزینی ترکیبی که حاوی آنها نباشد یا استفاده از محصولی با غلظت کمتر، ممکن است مشکل را برطرف کند.

■ عوامل ضد باکتریایی

محصولات ضدباکتریایی موضعی

عوامل ضد میکروبی موضعی ممکن است در پیشگیری از عفونت‌ها در جراحات تمیز، در درمان اولیه درماتوزها و جراحات عفونی، در کاهش کلونیزاسیون استافیلوکوک در سوراخ‌های بینی، از بین‌بردن بوی زیر بغل، و در کنترل آکنه ولگاریس، مفید باشند. کارآیی ضدمیکروب‌ها در این استعمال‌های موضعی یکسان نیست. فارماکولوژی عمومی داروهای ضد میکروبی در فصول ۴۳ تا ۵۱ بحث شده است.

بسیاری از ضد عفونی‌کننده‌های موضعی علاوه بر آنتی‌بیوتیک، کورتیکواستروئید نیز هستند. مدارک قانع‌کننده‌ای وجود ندارد که کورتیکواستروییدهای موضعی می‌توانند اثر ضد باکتریایی آنتی‌بیوتیک‌ها را زمانی که هر دو در یک ترکیب ادغام شده باشند، مهار کنند. در درمان درماتوزهای عفونی ثانویه، که معمولاً کلونی‌های استرپتوکوکی، استافیلوکوکی یا هر دو وجود دارد، درمان ترکیبی ممکن است برتری خود را نسبت به درمان کورتیکواستروئید به تنهایی نشان دهد. ترکیبات آنتی‌بیوتیک - کورتیکواستروئید ممکن است در درمان درماتیت کهنه نوزاد، اوتیت خارجی و اگزمای دچار زرد زخم مفید باشند.

انتخاب آنتی‌بیوتیک خاص بستگی به زمان تشخیص و مطالعات در کشت آزمایشگاهی و حساسیت نمونه‌های بالینی دارد. پاتوژن‌های جدا شده از درماتوزهای بسیار عفونی از گروه A بتاهمولیتیک استرپتوکوک، استافیلوکوکوس اورئوس یا هر دو هستند. پاتوژن‌های حاضر در زخم‌های جراحی از پاتوژن‌های ساکن در محیط خواهند بود. اطلاعات در مورد الگوهای منطقه‌ای مقاومت دارویی نیز در انتخاب عامل درمانی مهم است. ترکیبات ضدمیکروبی موضعی از پیش بسته‌بندی شده که حاوی چندین آنتی‌بیوتیک هستند، در دوزهای ثابت و بیش از آستانه درمانی موجود هستند. این محصولات، مزیت‌هایی چون کارآیی در عفونت‌های مرکب، پوشش وسیع‌تر عفونت‌های به واسطه پاتوژن‌های نامشخص، و تأیید مقاومت میکروبی به هر جزء واحد آنتی‌بیوتیک را دارا هستند.

1- Crust

باسیتراسین[1] و گرامیسیدین[2]

باسیتراسین و گرامیسیدین، آنتی‌بیوتیک‌های پپتیدی هستند، در مقابل ارگانیسم‌های گرم مثبت مانند استرپتوکوک، پنوموکوک و استافیلوکوک فعال هستند. به‌علاوه، بیشتر کوکسی‌های بی‌هوازی و نایسریا، باسیل تتانوس و باسیل دیفتری نیز به آنها حساس هستند. باسیتراسین به‌تنهایی یا در ترکیب با نئومایسین، پلی‌میکسین B یا هردو، در یک‌پایه پمادی ترکیب می‌شود. مصرف باسیتراسین در سوراخ‌های قدامی بینی، ممکن است به‌طور موقتی کلونی‌های پاتوژنیک استافیلوکوکی را کاهش دهد. مقاومت میکروبی ممکن است به دنبال مصرف طولانی ایجاد شود. سندرم کهیر تماسی القا شده با باسیتراسین به‌ندرت رخ می‌دهد. بروز درماتیت‌های تماسی آلرژیک شایع و بروز کهیر تماسی آلرژیک ایمونولوژیک نادر است. باسیتراسین از راه پوست، جذب ضعیفی دارد و بنابراین عوارض سیستمیک نادر است.

گرامیسیدین، فقط برای مصرف موضعی و در ترکیب با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مانند نئومایسین، پلی‌میکسین، باسیتراسین و نیستاتین موجود است. مسمومیت سیستمیک، مصرف دارو را به صورت موضعی محدود نموده است. بروز حساسیت به دنبال استعمال موضعی، در غلظت‌های درمانی، بسیار کم است.

موپیروسین[3]

موپیروسین (پسودومونیک اسید A) از لحاظ ساختاری به سایر عوامل ضد باکتریایی موضعی موجود، ارتباطی ندارد. بیشتر باکتری‌های هوازی گرم مثبت از جمله استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، به موپیروسین حساس هستند (فصل ۵۰ را ببینید). موپیروسین در درمان زردزخم ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس اورئوس و استرپتوکوک‌های بتاهمولیتیک گروه A مؤثر است.

استفاده از موپیروسین در داخل بینی به صورت پماد برای رفع انتقال استافیلوکوک طلایی، احتمالاً همراه با تحریک غشاهای مخاطی ناشی از حامل پلی‌اتیلن گلیکول، میسر است. موپیروسین بعد از مصرف موضعی روی پوست سالم، جذب سیستمیک مناسبی ندارد.

رتاپامولین

رتاپامولین مشتق پلروموتیلین نیمه صناعی است که در درمان عفونت‌های پوستی سطحی بدون عارضه که با استرپتوکوک‌های بتا همولیتیک گروه A و استافیلوکوک طلایی به استثناء MRSA ایجاد شده‌اند، مؤثر است. پماد ۱٪ موضعی رتاپامولین برای درمان زردزخم در بیماران بزرگسال و بچه‌ها (۹ ماهه یا بزرگتر) کاربرد دارد. رژیم درمانی پیشنهادی، به‌کارگیری دو بار در روز دارو برای ۵ روز است. رتاپامولین، فقط با تحریک موضعی اتفاقی محل درمان، به خوبی تحمل می‌شود. تاکنون تنها ۴ مورد از درماتیت تماسی آلرژیک گزارش شده است.

سولفات پلی‌میکسین B

پلی‌میکسین B آنتی‌بیوتیک پپتیدی مؤثر علیه ارگانیسم‌های گرم منفی است که شامل موارد زیر است: سودوموناآئروژینوزا، اشریشیاکولی، انتروباکتر و کلبسیلا. بیشتر گونه‌های پروتئوس و سراتیا، و تمام ارگانیسم‌های گرم مثبت، مقاوم هستند. ترکیبات موضعی ممکن است در یک محلول یا پماد، ادغام شوند. ترکیبات آنتی‌بیوتیکی از قبل بسته‌بندی شده زیادی حاوی پلی‌میکسین B موجود است. دسترسی به غلظت‌های سرمی از طریق مصرف موضعی، مشکل است، اما دوز کل روزانه استعمال شده بر پوست برهنه شده یا زخم‌های باز نباید از ۲۰۰mg تجاوز کند تا احتمال مسمومیت عصبی و کلیوی کاهش یابد. درماتیت تماسی آلرژیک به دنبال کاربرد موضعی سولفات پلی‌میکسین B، غیرشایع است.

نئومایسین[4] و جنتامایسین[5]

نئومایسین و جنتامایسین، آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی فعالی علیه ارگانیسم‌های گرم منفی شامل اشریشیاکولی، پروتئوس، کلبسیلا، و انتروباکتر هستند. به طور کلی جنتامایسین، فعالیت بیشتری علیه پسودوموناآئروژینوزا نشان می‌دهد و نسبت به نئومایسین. جنتامایسین همچنین در مقابل استافیلوکوک‌ها و گروه A بتاهمولیتیک استرپتوکوک‌ها، فعال‌تر است. از مصرف موضعی گسترده جنتامایسین به خصوص در محیط بیمارستان باید خودداری نمود تا از بروز ارگانیسم‌های مقاوم به جنتامایسین جلوگیری شود.

نئومایسین در محصولات موضعی متعددی به تنهایی یا در ترکیب با پلی‌میکسین، باسیتراسین و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، موجود است. همچنین به صورت پودر استریل برای مصرف موضعی در

1- Bacitracin
2- Gramicidin
3- Mupirocin
4- Neomycin
5- Gentamicin

دسترس است. جنتامایسین به صورت پماد یا کرم موجود است.

مصرف موضعی نئومایسین به ندرت سبب غلظت‌های سرمی قابل شناسایی می‌شود. با این وجود، در مورد جنتامایسین، غلظت‌های سرمی 1-18mcg/mL در صورت استعمال دارو و مخلوط با آب در نواحی برهنه شده وسیع پوست، برای نمونه در بیماران دچار سوختگی، ممکن است. نارسایی کلیوی ممکن است منجر به تجمع این آنتی‌بیوتیک‌ها، و احتمال عوارض کلیوی، عصبی و شنوایی شود.

نئومایسین بکرات سبب درماتیت تماسی آلرژیک می‌شود، به‌خصوص وقتی که در درماتوزهای اگزماتو یا در ترکیب با یک حامل پمادی مصرف می‌شود. زمانی که حساسیت رخ می‌دهد، واکنش حساسیت متقاطع نسبت به استرپتومایسین، کانامایسین، پارومومایسین، و جنتامایسین شدنی خواهد بود.

آنتی‌بیوتیک‌های موضعی در آکنه

نشان داده شده که آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک متعددی که معمولاً در درمان آکنه ولگاریس استفاده می‌شوند، در صورت مصرف موضعی نیز مؤثر خواهند بود. امروزه، چهار آنتی‌بیوتیک مورد مصرف قرار می‌گیرد: کلیندامایسین فسفات، باز اریترومایسین، مترونیدازول و سولفاستامید. تأثیر درمان موضعی کمتر از تجویز سیستمیک همین آنتی‌بیوتیک‌ها است. بنابراین، به طور کلی درمان موضعی فقط در موارد خفیف تا متوسط آکنه التهابی مناسب است.

کلیندامایسین

کلیندامایسین در محیط آزمایشگاهی علیه پروپیونی باکتریوم آکنه فعال است؛ این موضوع به عنوان مکانیسم اثر مفید آن در درمان آکنه فرض شده است. تقریباً ۱۰ درصد از هر دوز جذب می‌شود و موارد نادری از اسهال خونی و کولیت غشای کاذب به دنبال مصرف موضعی گزارش شده است. ناقل هیدروالکلیک و فرمولاسیون کف‌آلود (Evocline) ممکن است سبب خشکی و تحریک پوست، همراه شکایت از سوزش و گزش شود. فرمول‌های ژل لوسیون برپایه آب به خوبی تحمل می‌شوند و به احتمال کمتری موجب تحریک می‌گردند. درماتیت تماسی آلرژیک ناشایع است. کلیندامایسین نیز به صورت ژل‌های موضعی با ترکیب ثابت با بنزویل پراکسید (Acanya Benzaclin، Duac) و با ترتینون (Ziana) موجود هستند.

اریترومایسین

در محصولات موضعی، از باز اریترومایسین و نه نمک آن به منظورتسهیل نفوذ استفاده می‌شود. مکانیسم عمل اریترومایسین موضعی در آکنه‌ولگاریس نامعلوم است، ولی به‌نظر می‌رسد ناشی از اثرات مهاری آن بر پروپیونی باکتریوم آکنه باشد. یکی از عوارض ممکن درمان موضعی، بروز گونه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک ازجمله استافیلوکوک است. اگر این اتفاق به همراه عفونت بالینی رخ دهد، مصرف اریترومایسین موضعی باید قطع گردد و درمان آنتی‌بیوتیکی سیستمیک مناسب آغاز گردد. واکنش‌های موضعی نامطلوب محلول اریترومایسین شامل احساس سوزش در زمان مصرف، خشکی و تحریک پوست می‌باشد. ژل موضعی برپایه آب، کمتر خشک‌کننده است و ممکن است بهتر تحمل شود. درماتیت تماسی آلرژیک ناشایع است. اریترومایسین همچنین در ترکیب ثابتی با بنزویل پراکسید (Benzamycin) برای درمان موضعی آکنه ولگاریس موجود می‌باشد.

مترونیدازول

مترونیدازول موضعی در درمان روزاسه مؤثر است. مکانیسم عمل آن مشخص نیست، اما احتمالاً در ارتباط با اثرات مهاری مترونیدازول بر دمودکس بروپس یا یک عامل ضدالتهابی با اثر مستقیم بر عملکرد سلولی نوتروفیل‌ها است. مترونیدازول خوراکی در گونه‌های آسیب‌پذیر جوندگان، سرطان‌زا است، و بنابراین مصرف موضعی آن در طول بارداری و مادران شیرده و کودکان توصیه نمی‌شود.

اثرات جانبی موضعی، فرمول‌های ژلی برپایه آب (MetroGel) شامل خشکی، سوزش و گزش است. ترکیبات کمتر خشک‌کننده احتمالاً بهتر تحمل می‌شوند (Metro Lotion، Metro Cream ،Noritate Cream). در صورت مصرف مترونیدازول در نزدیکی چشم باید جوانب احتیاط را رعایت نمود تا از اشک‌ریزش شدید جلوگیری شود.

سدیم سولفاستامید

سولفاستامیدموضعی به‌تنهایی به‌صورت لوسیون ۱۰٪ (Klaron) یا یک محلول شستشوی ۱۰٪ (Ovace) موجود است، و در ترکیبات متعددی با سولفور، برای درمان آکنه ولگاریس و آکنه روزاسه حضور دارد. به‌نظر می‌رسد مکانیسم عمل مهار پروپیونی باکتریوم آکنه با مهار رقابتی مصرف پاراآمینوبنزوییک اسید باشد. نزدیک به ۴٪ از سولفاستامید موضعی‌مصرفی، به صورت

زیرجلدی جذب می‌شود، بنابراین مصرف آن در بیماران دچار افزایش حساسیت شناخته‌شده به سولفاستامید، ممنوع است.

داپسون

داپسون‌های موضعی به‌صورت ژل ۵٪ (آکزون) و به منظور درمان آکنه ولگاریس موجود است. مکانیسم اثر آن ناشناخته است. مصرف موضعی در بیمارانی که کمبود کلوگز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) دارند سبب همولیز یا کم‌خونی نمی‌شود. به هرحال کاهش خفیف در غلظت هموگلوبین در بیماران مبتلا به کمبود G6PD گزارش شده که می‌تواند ناشی از همولیز متوسطی باشد. تاکنون عوارض جانبی شدیدی که با مصرف خوراکی داپسون حاصل شده که در فصل ۴۷ نیز توضیح داده شد. در مصرف موضعی این ماده ایجاد نمی‌شود. اثرات جانبی موضعی شامل خشکی متوسط، برافروختگی، چرب شدن، پوست انداختن است. به‌کارگیری ژل راسمون پس از بنزونیل پراکسید سبب تغییر رنگ پوست و مو به‌صورت زرد رنگ می‌شود.

■ عوامل ضد قارچ

درمان عفونت‌های قارچی سطحی ناشی از قارچ‌های پوستی ممکن است از روش‌های زیر انجام پذیرد: (۱) عوامل ضد قارچی موضعی مثل کلوتریمازول، میکونازول، اکونازول، کتوکونازول، اکسی‌کونازول[۱]، سولکونازول[۲]، سرتاکونازول[۳]، سیکلوپیروکس الامین[۴]، نفتیفین[۵]، تربینافین[۶] و بوتنافین[۷] و تولنافتات[۸]، (۲) عوامل خوراکی مثل گریزئوفولوین[۹]، تربینافین[۱۰]، کتوکونازول[۱۱]، فلوکونازول[۱۲] و ایتراکونازول[۱۳]. مکانیسم آنها در فصل ۴۸ توضیح داده شده است. عفونت‌های سطحی توسط گونه‌های کاندیدا ممکن است با مصرف موضعی کلوتریمازول، میکونازول، اکونازول، کتوکونازول، اکسی‌کونازول، سیکلوپیروکسی الامین، نیستاتین یا آمفوتریسین B درمان شود.

ترکیبات ضد قارچی موضعی

مشتقات موضعی آزول

ایمیدازول‌های موضعی که امروزه شامل کلوتریمازول، اکونازول، کتوکونازول، میکونازول، اکسی‌نازول، سالکونازول و سرتاکونازول هستند، محدوده فعالیت وسیعی علیه درماتوفیت‌ها (اپیدرمونیتون، میکروسپوروم و تریکوفیتون) و مخمرها شامل کاندید۱ آلبیکنس و پیتروسپوروم اربیکولار دارند (فصل ۴۸ را ببینید).

میکونازول (Micatin ،Monistat) برای مصرف موضعی به صورت کرم یا لوسین و یا به صورت کرم و شیاف‌های واژینال برای درمان کاندیدیازیس ولوواژینال، موجود است. کلوتریمازول (Lotrimin ،Mycelex) برای کاربرد موضعی روی پوست به صورت کرم یا لوسیون و یا برای کاندیدیازیس ولوواژینال به صورت قرص و کرم‌های واژینال در دسترس است. اکونازول (Spectazole) به صورت کرم برای مصرف موضعی وجود دارد. اکسی‌کونازول (Oxistat) به صورت کرم و لوسیون، برای مصرف موضعی موجود است. کتوکونازول (Nizoral) نیز به صورت کرم برای درمان موضعی درماتوفیتوزیس و کاندیدیازیس و به صورت شامپو برای درمان درماتیت سبوره موجود است. سولکونازول (Exelderm) به صورت کرم یا محلول در دسترس است. سرتاکونازول (Ertazco) به صورت کرم در دسترس است. ترکیبات ثابت ضد قارچی موضعی کورتیکواستروویید، به تازگی برای بهبود علامتی سریع‌تر نسبت به عامل ضد قارچی به تنهایی، معرفی شده‌اند. کرم کلوتریمازول - بتامتازون دیپروپیونات (Lotrison) یکی از این ترکیبات است.

استعمال روزانه یک بار یا دو بار در نواحی گرفتار بیشتر سبب پاک‌شدن عفونت سطحی درماتوفیتون طی ۳-۲ هفته می‌شود، اگرچه مصرف دارو باید تا زمان اثبات ریشه‌کنی ارگانیسم ادامه یابد. کاندیدیازیس ناخن و نواحی چین‌دار را می‌توان به طور مؤثری به وسیله استعمال هر کدام از این عوامل روزانه ۳ تا ۴ بار درمان نمود. درماتیت سبوره را باید با مصرف ۲ بار در روز کتوکونازول تا زمانی که پاک‌سازی بالینی حاصل شود، ادامه داد.

عوارض جانبی ایمیدازول‌ها شامل سوزش، خارش، قرمزی و تحریک موضعی است. درماتیت حساسیت تماسی ناشایع است.

سیکلوپیروکسی الامین[۱۴]

سیکلوپیروکسی الامین عامل ضد قارچی وسیع‌الطیف با اثر مهاری علیه درماتوفیت‌ها، گونه‌های کاندیدا، پیتروسپوروم اربیکولار است. این عامل به نظر می‌رسد برداشت پیش‌سازهای ساخت ماکرومولکول‌ها را مهار می‌کند؛ محل اثر احتمالاً غشای سلولی قارچ است.

1- Oxiconazole
2- Sulconazole
3- sertaconazole
4- Cicloprixolamine
5- Naftifine
6- Terbinafine
7- Butenafine
8- Tolnaftat
9- Griseofulvin
10- Terbinafine
11- Ketoconazole
12- Fluconazole
13- Itraconazole
14- Cyclopirox olamine

مطالعات فارماکوکینتیکی نشان می‌دهند که ۲-۱ درصد دوز مصرفی، طی مصرف همراه با پانسمان نگهدارنده، جذب می‌شود. سیکلوپیروکس الامین به صورت کرم و لوسیون ۱٪ (Loprox) برای درمان موضعی درماتومیکوزیس، کاندیدیازیس و تینه‌آورسیکالر، موجود است. بروز اثرات جانبی پایین است. خارش و وخامت بیماری بالینی گزارش شده است. قدرت ایجاد درماتیت تماسی آلرژیک تأخیری به نظر کم می‌باشد.

سیکلوپروکسی الامین موضعی ۸ درصد (Penlac nail lacquer) برای درمان انیکومایکوزیس خفیف تا متوسط ناخن انگشتان دست و پا تأیید شده است. اگرچه با اثرات جانبی حداقل خوب تحمل می‌شود، میزان کلی درمان در کارآزمایی‌های بالینی کمتر از ۱۲ درصد است.

آلیل آمین‌ها: نفتیفین و تربینافین

نفتیفین هیدروکلراید و تربینافین (Lamisil)، آلیل آمین‌هایی هستند که در مقابل درماتوفیت‌ها بسیار فعالند، اما در مقابل مخمرها کمتر فعال هستند. فعالیت ضد قارچی ناشی از مهار انتخابی اسکوالن اپوکسیداز[1] (آنزیم کلیدی سنتز ارگوسترول) است (شکل ۱-۴۸ را ببینید).

آنها به صورت کرم‌های ۱٪ و انواع دیگر برای درمان موضعی درماتوفیتوزیس به صورت استعمال روزی ۲ بار موجود هستند. عوارض جانبی شامل حساسیت موضعی، احساس سوزش و اریتم می‌باشد. از تماس آن با غشاهای مخاطی باید جلوگیری به‌عمل آورد.

بوتنافین[2]

بوتنافین هیدروکلراید (Mentax)، بنزیل آمینی است که از لحاظ ساختاری مرتبط با آلیل آمین‌ها مرتبط است. مانند آلیل آمین‌ها، بوتنافین اسکوالن اپوکسیداز را مهار می‌کند، بنابراین سنتز ارگوسترول (یک جزء حیاتی غشای قارچ) مهار می‌شود. بوتنافین به صورت کرم ۱٪، روزی یک بار برای درمان درماتوفیتوز سطحی، استعمال به کار گرفته می‌شود.

تولنافتات[3]

تولنافتات، ترکیب ضد قارچ صناعی است که به صورت موضعی در مقابل عفونت‌های درماتوفیتی ایجاد شده به وسیله اپیدرمورفتون، میکروسپورم و تریکوفیتون مؤثر است. همچنین در مقابل پیتروسپوروم اوربیکولار نیز مؤثر بوده، اما بر کاندیدا بی‌اثر است.

تولنافتات (Tinactin, Aftate)، به صورت کرم، محلول پودر یا پودر آئروسل برای مصرف روزی دو بار در نواحی عفونی موجود است. عود بعد از توقف درمان معمول است، و عفونت کف دست، کف پا و ناخن‌ها، معمولاً به تولنافتات تنها پاسخگو نیستند. پودر یا پودر آئروسل ممکن است به صورت مزمن به دنبال درمان اولیه در بیماران حساس به عفونت‌های تینهآ مصرف شود. تولنافتات همواره به خوبی تحمل می‌شود و به ندرت سبب تحریک پوستی یا درماتیت تماسی آلرژیک می‌شود.

نیستاتین و آمفوتریسین B

نیستاتین و آمفوتریسین B در درمان موضعی عفونت‌های کاندید آلبیکنس مفید می‌باشد اما در مقابل درماتوفیت‌ها مؤثر نیستند. مصرف نیستاتین به درمان موضعی عفونت‌های جلدی و مخاطی کاندیدا محدود می‌شود زیرا طیف اثر باریک و جذب مختصری از دستگاه گوارش به دنبال مصرف خوراکی دارد. آمفوتریسین B، طیف ضد قارچی وسیع‌تری دارد و به صورت داخل وریدی و در درمان بسیاری از قارچ‌های سیستمیک (فصل ۴۸ را ببینید) و به میزان کمتری در درمان عفونت‌های کاندیدایی جلدی، استفاده می‌شود.

دوز توصیه شده جهت ترکیبات موضعی نیستاتین در درمان کاندیدیازیس ناخن و نواحی چین‌دار، مصرف دوز ۲ یا ۳ بار در روز است. کاندیدیازیس دهانی (برفک) با نگهداشتن 5mL (نوزادان 2mL) نیستاتین به صورت سوسپانسیون خوراکی در دهان برای چند دقیقه، ۴ بار در روز، قبل از بلع درمان می‌شود. درمان دیگر برفک، نگاهداشتن یک قرص واژینال در دهان تا زمانی است که حل شود به صورت ۴ بار در روز است. کاندیدیازیس عودکننده یا مقاوم اطراف مقعد، واژن، فرج، ناحیه پوشک نوزاد، احتمالاً به نیستاتین خوراکی، ۰/۵ تا ۱ میلیون واحد در بزرگسالان (۱۰۰ هزار واحد در کودکان)، ۴ بار در روز به همراه درمان موضعی پاسخ می‌دهد. کاندیدیازیس ولوواژینال ممکن است با داخل نمودن یک قرص واژینال، روزی ۲ بار به مدت ۱۴ روز، و سپس هر شب برای ۲۱-۱۴ روز درمان شود.

آمفوتریسین B (Fungizone) برای مصرف موضعی به

1- Squalene epoxidase
2- Butenafine
3- Tolnaftate

صورت کرم و لوسیون موجود است. دوز پیشنهادی در درمان کاندیدیازیس ناخن و نواحی چین‌دار، مصرف ۴-۲ بار در روز آن در نواحی گرفتار است.

اثرات جانبی همراه با مصرف خوراکی نیستاتین شامل تهوع خفیف، اسهال و گاهی استفراغ است. مصرف موضعی، تحریک‌کننده نیست و افزایش حساسیت تماسی آلرژیک فوق‌العاده نادر است. آمفوتریسین B موضعی به خوبی تحمل می‌شود و تنها گاهی به صورت موضعی تحریک‌کننده پوست است. دارو ممکن است سبب زرد رنگ‌شدن موقت پوست، به خصوص زمانی که حمل کرمی استفاده می‌شود، گردد.

عوامل ضد قارچی خوراکی

مشتقات خوراکی آزول

مشتقات آزول امروزه برای درمان خوراکی قارچ‌های سیستمیک موجود است و شامل موارد زیر است: فلوکونازول (Diflucan)، ایتراکونازول (Spornax)، کتوکونازول (Nizoral) و سایرین. همان‌طور که در فصل ۴۸ بحث شد، مشتقات ایمیدازول با تأثیر بر نفوذپذیری غشای سلولی سلول‌های حساس از راه تغییر بیوسنتز لیپید به خصوص استرول، در سلول قارچی عمل می‌کند.

فلوکونازول و ایتراکونازول در درمان عفونت‌های جلدی ناشی از اپیدرموفیتون، میکروسپوروم، تریکوفایتون و کاندیدیازیس مؤثر است. تنیا ورسیکولار به دوره درمانی کوتاه با آزول‌ها پاسخ می‌دهد.

فلوکونازول به دنبال مصرف خوراکی به خوبی جذب می‌شود (نیمه عمر پلاسمایی ۳۰ ساعت). با توجه به این نیمه عمر طولانی، دوز روزانه ۱۰۰mg برای درمان کاندیدیازیس مخاطی جلدی کافی است؛ دوز روزانه دیگری نیز برای عفونت‌های درماتوفیتون‌ها کافی خواهد بود. نیمه عمر پلاسمایی ایتراکونازول مشابه فلوکونازول است، غلظت‌های درمانی باقی‌مانده در لایه شاخی برای ۲۸ روز به دنبال پایان درمان قابل شناسایی است. ایتراکونازول برای درمان اینکومایکوزیس با دوز ۲۰۰mg روزانه به همراه غذا برای حداکثر رسیدن جذب، به مدت ۳ ماه مصرف می‌شود. گزارش‌های اخیر مبنی بر وجود نارسایی قلبی در بیماران دریافت‌کننده ایتراکونازول دچار انیکومایکوزیس، منجر به این توصیه شد که برای درمان انیکومایکوزیس در بیماران دچار اختلال عملکرد بطنی از این دارو، استفاده نشود. به علاوه، بررسی معمول عملکرد کبدی در بیماران دریافت‌کننده ایتراکونازول که دچار انیکومایکوزیس هستند، توصیه می‌شود.

تجویز آزول‌های خوراکی به همراه میدازولام یا تریازولام، منجر به افزایش غلظت‌های پلاسمایی می‌شود که احتمالاً اثرات خواب‌آوری و مسکنی این عوامل را طولانی‌تر و قوی‌تر می‌کند. تجویز به همراه مهارکننده‌های HMG-COA ردوکتاز، خطر واضحی در ایجاد رابدومیولیز دارند. بنابراین، تجویز آزول‌های خوراکی با میدازولام، تریازولام یا مهارکننده‌های *HMG-COA* ردوکتاز، ممنوعیت دارد.

گریزئوفولوین

گریزئوفولوین، به صورت خوراکی علیه عفونت‌های درماتوفیت ایجاد شده با اپیدرفونیتون، میکروسپوروم و تریکوفیتون مؤثر است. ولی در مقابل کاندیدا و پیتروسپوروم اوربیکولار، تأثیری ندارد. مکانیسم ضد قارچ گریزئوفولوین، کاملاً شناخته نشده، اما در مقابل رشد سلول‌ها فعال است.

به دنبال تجویز خوراکی ۱ میلی‌گرم گریزئوفولوین میکرونیزه، دارو را می‌توان در استراتوم کرنئوم طی ۸-۴ ساعت بعد، شناسایی کرد. با کاهش اندازه ذرات دارو، جذب آن بسیار افزایش می‌یابد. محصولات حاوی کوچکترین ذرات، به اولترامیکرونیزه موسوم هستند. گریزئوفولوین اولترامیکرونیزه، با نصف دوزداروی میکرونیزه، به سطوح پلاسمایی معادل زیستی می‌رسد. به علاوه، حل‌کردن گریزئوفولوین در پلی‌اتیلن گلیکول، جذب را بیشتر افزایش می‌دهد. گریزئوفولوین میکرونیزه به صورت قرص‌های ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرمی موجود است، دارو اولترامیکرونیزه به صورت قرص ۱۲۵ میلی‌گرم، ۱۶۵ میلی‌گرم، ۲۵۰ میلی‌گرم و ۳۳۰ میلی‌گرم و کپسول‌های ۲۵۰mg در دسترس است.

دوز معمول بزرگسالان، شکل میکرونیزه دارو، ۵۰۰mg روزانه به صورت تک دوز یا جداگانه با وعده‌های غذایی است؛ گاهی، ۱ گرم روزانه برای درمان عفونت‌های سرکش توصیه می‌شود. دوز در کودکان ۱۰mg به ازای کیلوگرم وزن بدن، به صورت یک دوز یا دوزهای جداگانه روزانه همراه با وعده‌های غذایی است. سوسپانسیون خوراکی برای مصرف کودکان موجود است.

گریزئوفولوین در درمان عفونت‌های تیناً پوست سر و پوست بی‌مو، مؤثرترین است. در کل، عفونت‌های کاسه سر به درمان طی ۶-۴ هفته پاسخ می‌دهند و عفونت‌های نواحی بدون مو طی ۴-۳ هفته پاسخ خواهند داد. عفونت‌های درماتوفیتی ناخن‌ها، تنها به تجویز طولانی مدت گریزئوفولوین پاسخ

می‌دهند. ناخن انگشتان دست ممکن است طی ۶ ماه درمان، پاسخی نشان دهند در حالی که ناخن انگشتان پا، کاملاً نسبت به درمان مقاوم‌اند و احتمالاً نیازمند ۱۸-۸ ماه درمان هستند، عود اغلب همیشه روی می‌دهد.

اثرات جانبی گریزئوفولوین شامل سردرد، تهوع، استفراغ، اسهال، حساسیت به نور، نوریت محیطی و گاهی اغتشاش ذهنی می‌باشد. گریزئوفولوین از کپک پنی‌سیلیوم مشتق می‌شود، بنابراین حساسیت متقاطعی با پنی‌سیلین ممکن است رخ بدهد. مصرف در بیماران دچار پورفیریا یا نارسایی کبدی یا کسانی که در گذشته، واکنش‌های ازدیاد حساسیت به آن داشته‌اند، ممنوع است. ایمنی آن در بیماران باردار اثبات نشده است. لوکوپنی و پروتئینوری گاهی گزارش شده است. بنابراین، در بیماران تحت درمان طولانی مدت بررسی معمول کبد، کلیه و سیستم خونی توصیه می‌شود. فعالیت ضدانعقادی کومارین ممکن است با گریزئوفولوین تغییر یابد، و تنظیم دوز ضد لخته‌ها احتمالاً مورد نیاز خواهد بود.

تربینافین

تربینافین (که در فوق آمده است) به صورت خوراکی کاملاً در درمان انیکومایکوزیس مفید است. دوز خوراکی پیشنهادی ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه، به مدت ۶ هفته در عفونت ناخن انگشتان دست و ۱۲ هفته در عفونت ناخن انگشتان پا است. بیماران دریافت‌کننده تربینافین به علت بیماری انیکومایکوزیس، باید به دقت با بررسی‌های آزمایشگاهی دوره‌ای از جهت ناکارآمدی کبدی، بررسی شوند.

■ عوامل ضد ویروسی موضعی

آسیکلوویر، والاسیکلوویر، پن‌سیکلوویر، فام‌سیکلوویر

آسیکلوویر، والاسیکلوویر، پن‌سیکلوویر، فام‌سیکلوویر آنالوگ‌های صناعی گوانین بوده که فعالیت مهاری علیه غشاهای خانواده هرپس ویروس‌ها دارند (شامل هرپس سیمپلکس نوع ۱ و ۲). مکانیسم عمل آنها، توصیه‌های مصرف درمانی در عفونت‌های جلدی، در فصل ۴۹ بحث شده است.

آسیکلوویر موضعی (Zovirax)، به صورت پماد ۵ درصد موجود است؛ پن‌سیکلوویر موضعی (Denovir)، به صورت کرم ۱ درصد در درمان عفونت ویروس هرپس سیمپلکس عودکننده دهان و لب در بزرگسالان دچار نقص ایمنی به کار می‌رود. واکنش نامطلوب موضعی آسیکلوویر و پن‌سیکلوویر احتمالاً شامل خارش و درد خفیف با سوزش و گزش گذرا است.

■ تعدیل‌کننده‌های ایمنی

ایمی‌کیمود[1]

ایمی‌کیمود (Aldara)، به‌صورت کرم‌های ۵٪ موجود است که برای درمان زگیل‌های ژنیتال خارجی و اطراف مقعد در بزرگسالان، کراتوز آکتینیک، صورت، پوست سر و کارسینوماهای سلول پایه‌ای اولیه (با بیوپسی ثابت شده) بر تنه، گردن و اندام‌ها، تأیید شده است. یک شکل دارویی به‌صورت پماد منتهی با غلظت کمتر یعنی میزان ۳/۷۵٪ موجود است (زیکلارا) که در درمان کراتوزهای پوست صورت مصرف می‌شود. مکانیسم عمل آن به نظر می‌رسد در ارتباط با توانایی آن در تحریک سلول‌های تک هسته‌ای محیطی جهت رهاسازی اینترفرون آلفا و تحریک ماکروفاژها در تولید اینترلوکین ۱ و ۶ و ۸ و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF-α) باشد.

ایمیکیمود باید به بافت زگیل، ۳ بار در هفته مالیده شود و بر روی پوست ۱۰-۶ ساعت قبل از شستن با آب و صابون ملایم، باقی می‌ماند. درمان باید تا زمان ریشه‌کنی زگیل‌ها ادامه یابد، اما بیشتر از ۱۶ هفته طول نکشد. درمان توصیه شده برای کراتوز آکتینیک شامل مصرف هفته‌ای دو بار از پماد ۵ درصد در نواحی مورد نظر و یا مصرف شبانه از پماد ۳/۷۵ درصد است. کرم بعد از تقریباً ۸ ساعت باید با آب و صابون ملایم شسته شود. درمان کارسینوما سلول پایه سطحی شامل مصرف ۵ بار در هفته بر روی تومور و یک حاشیه یک سانتی‌متری پوست اطراف، طی یک دوره درمان ۶ هفته‌ای است.

جذب زیر جلدی، کمتر از ۰/۹ درصد بوده و به دنبال مصرف تک‌دوز، حداقل است. اثرات جانبی نامطلوب شامل واکنش التهابی موضعی، خارش، اریتم و بریدگی‌های سطحی است.

تاکرولیموس[2] و پیمکرولیموس[3]

تاکرولیموس (Protopic) و پیمکرولیموس (Elidel)، سرکوب‌کننده‌های ایمنی ماکرولیدی هستند که اثرات مفید واضحی در درمان درماتیت آتوپیک نشان داده‌اند. هر دو عامل،

1- Imiquimod
2- Tacrolimus
3- Pimecrolimus

فعالیت لنفوسیت T را مهار می‌کنند و از آزادسازی سیتوکاین‌های و واسطه‌های التهابی از ماست‌سل‌ها در محیط آزمایشگاه بعد از تحریک توسط مجموعه آنتی‌ژن ـ IgE، جلوگیری به عمل می‌آورند. تاکرولیموس به صورت پماد ۰/۰۳ و ۰/۱ درصد موجود است و پیمکرولیموس به صورت کرم ۱ درصد وجود دارد. هر دو برای درمان کوتاه مدت و بلند مدت متناوب درماتیتِ آتوپیک خفیف تا متوسط، توصیه می‌شوند. پماد ۰/۰۳ درصد تاکرولیموس و کرم ۱ درصد پیمکرولیموس برای مصرف در کودکان بالای ۲ سال تأیید شده است، در حالی‌که تمام اشکال برای مصرف در بزرگسالان به تأیید رسیده‌اند. دوز پیشنهادی هر دو عامل، مصرف روزی ۲ بار در ناحیه پوست گرفتار تا زمان پاک‌شدن آن است. هیچ یک را نباید با پانسمان نگهدارنده مصرف نمود. مهم‌ترین اثر جانبی هر دو دارو، احساس سوزش در ناحیه استعمال است که با ادامه مصرف بهبود می‌یابد. FDA هشداری را بر بسته‌های تاکرولیموس موضعی به علت اطلاعات تومورزایی حیوانی اضافه کرده است.

■ داروهای کشنده انگل‌های خارجی[1]

پرمترین[2]

پرمترین برای پدیکولوس هیومنوس، پتیروس پوبیس و سارکوپتس اسکابئی سمی است. کمتر از ۲ درصد یک دوز، زیرجلدی جذب می‌شود. داروی باقی‌مانده تا ۱۰ روز به دنبال مصرف باقی می‌ماند. مقاومت به پرمترین در حال گسترش است.

توصیه می‌شود که محلول کرم ۱٪ پرمترین (Nix) به صورت رقیق نشده در نواحی تحت تأثیر پدیکولوزیس برای ۱۰ دقیقه مصرف شود و سپس با آب گرم شستشو داده شود. برای درمان گال، یک بار کرم ۵٪ (Acticin Elimite) به بدن از گردن به پایین مالیده شده و ۱۴–۸ ساعت باقی می‌ماند و سپس شسته می‌شود. واکنش‌های نامطلوب پرمترین شامل سوزش، گزش و خارش موقت است. ادعاهایی مبنی بر حساسیت متقاطع به پرمترین یا کریستانتموم‌ها وجود دارد، اما به‌طور مناسبی مستند نشده‌اند.

اسپینوزاد[3]

محلول اسپینوزاد (ناتروبا) در درمان موضعی انگل‌های سر در بیماران با سنین ۴ سال یا بیشتر کاربرد دارد. اسپینوزاد در phumans سمی است که جهت مصرف موضعی در این زمینه نیست، توصیه می‌شود که سوسپانسیون ۰/۹% را می‌توان در مو استفاده نموده و سپس شستشو داد. تکرار درمان را می‌توان یک هفته بعد انجام داد.

آیورمکتین[4]

ایورمکتین (اسکلیس) یک لوسیون ۰/۵٪ که در درمان انگل‌های سر در بیماران باسن ۶ ماه یا بیشتر مصرف می‌شود. این دارو برای p.humanus مصرف می‌شده که سبب فلج و مرگ انگل می‌شود. لوسیون را بایستی در موها مصرف نموده و پس از ۱۰ دقیقه شستشو داده شود. آیورمکتین به صورت دوز منفرد مصرف شده و در صورت عدم توصیه پزشک نباید تکرار شود.

لیندان (هگزاکلروسیکلوهگزان)

ایزومر گامای هگزاکلروسیکلوهگزان[5] است که معمولاً گامابنزن هگزاکلرید خوانده می‌شود. نام‌گذاری نادرستی است، زیرا هیچ حلقه بنزنی در ترکیب وجود ندارد. مطالعات جذب زیر جلدی مصرف محلول لیندان[6] در استون نشان داد که تقریباً ۱۰ درصد یک دوز بر روی ساعد جذب می‌شود و سپس در یک دوره ۵ روزه در ادرار دفع می‌شود. بعد از جذب، لیندان در بافت‌های چربی شامل مغز، تغلیظ می‌شود.

لیندان (Kwell و غیره) به صورت شامپو یا لوسیون ۱٪ موجود است. برای شستن سر یا ناحیه عانه، ۳۰mL شامپو بر موی خشک یا ناحیه پوست سر یا ژنیتال برای ۴ دقیقه، نگهداشته می‌شود و سپس شسته می‌شود. استعمال مجدد توصیه نمی‌شود مگر آن که یک هفته بعد از درمان، شپش‌های زنده، وجود داشته باشند. سپس استعمال مجدد ممکن است نیاز باشد.

نگرانی‌های اخیر در مورد عوارض لیندان، دستورالعمل‌های درمانی مصرف آن در گال را تغییر داده است؛ توصیه‌های اخیر شامل یک بار مصرف در کل بدن از گردن به پایین است، ۱۲–۸ ساعت باقی بماند و سپس شستشو داده شود. در بیماران تنها اگر مایت‌های فعال دیده شوند، درمان دوباره انجام می‌شود که هرگز نباید در طول هفته اول بعد از درمان، صورت پذیرد.

نگرانی‌ها در مورد عوارض عصبی و خونی منجر به هشدارهایی شده که لیندان باید با احتیاط در شیرخواران، کودکان

1- Ectoporasiticides
2- Permethrin
3- Spinosad
4- Ivermectin
5- Hexachlorocyclohexane
6- Lindane

و زنان باردار مصرف شود. بسته‌های داروی فعلی در ایالات متحده، حاوی توصیه‌هایی است که نباید دارو به عنوان گال‌کش در کودکان نارس و در بیماران با اختلالات تشنج شناخته شده مصرف شود. خارش موضعی ممکن است رخ دهد و از تماس با چشم و غشا موکوسی بایستی اجتناب شود

کروتامیتون[1]

کروتامیتون، N اتیل کروتونوتولویدید، گال‌کشی به همراه بعضی خواص ضدخارش است. مکانیسم‌عمل آن معلوم نیست. مطالعات روی جذب از راه پوست، سطوح قابل شناسایی کروتامیتون در ادرار را متعاقب یک بار استفاده روی ساعد، نشان می‌دهند.

کروتامیتون (Eurax)، به صورت کرم یا لوسیون ۱۰٪ موجود است. دستورالعمل‌های پیشنهاد شده برای درمان گال، شامل ۲ بار مصرف در کل بدن از چانه به پایین با فواصل ۲۴ ساعت است. ۴۸ ساعت بعد از آخرین مصرف، دوش گرفته می‌شود. کرومامیتون عامل مؤثری است که می‌توان به عنوان مکمل لیندان مصرف نمود. درماتیت تماسی آلرژیک و تحریک اولیه ممکن است رخ بدهد که قطع درمان را ضروری می‌کند. از استعمال آن بر پوست ملتهب حاد یا در چشم یا غشاهای مخاطی باید جلوگیری به عمل آورد.

سولفور

سولفور، سابقه طولانی در مصرف به عنوان گال‌کش دارد. اگرچه تحریک‌کننده نیست، بوی ناخوشایندی دارد، لک ایجاد می‌کند و بنابراین برای مصرف غیرقابل قبول است. امروزه سولفور با بسیاری گال‌کش‌های مطبوع‌تر و مؤثرتر جایگزین شده است، اما همچنان به عنوان داروی مکمل ممکن برای درمان در کودکان و زنان حامله موجود است. ترکیب معمول، گوگرد ۵ درصد رسوب داده شده در پترولاتوم[2] است.

مالاتیون

مالاتیون[3]، یک مهارکننده کولین استراز ارگانوفسفاته است که با کربوکسیل استراز پلاسما در انسان‌ها سریع‌تر از حشرات، هیدرولیز و غیرفعال می‌شود و بنابراین فواید درمانی در درمان شپش فراهم می‌آورد (فصل ۷ را ببینید). مالاتیون به صورت لوسیون ۰/۵ درصد (Ovid) موجود است که باید به موی خشک مالیده شود؛ ۶-۴ ساعت بعد، مو شانه شود تا تخم‌ها و شپش‌ها خارج شوند.

بنزیل الکل

بنزیل الکل (اولسفیا) به‌صورت لوسیون‌های ۵٪ برای درمان شپش‌های سر در بیماران مسن‌تر از ۶ ماه مصرف می‌شود. این لوسیون بر پوست خشک و ۱۰ دقیقه پیش از شستشوی سر با آب مصرف می‌شوند. با توجه به این‌که این دارو قادر به نابودی تخم انگل‌ها نیست لذا درمان بایستی پس از ۷ روز مجدداً تکرار شود. تحریک چشمی و درماتیت تماسی پوست نیز با مصرف این دارو گزارش شده است.

■ عوامل مؤثر بر پیگمانتاسیون هیدروکینون، مونوبنزون و مکونیول

هیدروکینون، مونوبنزون (Benoquin، مونوبنزیل اتر هیدروکینون) و مکونیول (مونومتیل اتر هیدروکینون) برای کاهش پیگمانتاسیون پوست استفاده می‌شود. هیدروکینون و مکونیول موضعی معمولاً منجر به روشن‌شدن موقتی رنگ پوست می‌شوند در حالی که مونوبنزون دپیگمانتاسیون غیر برگشت‌پذیر ایجاد می‌کند.

به نظر می‌رسد مکانیسم عمل این ترکیبات مهار آنزیم تیروزیناز باشد، بنابراین با بیوسنتز ملانین تداخل می‌کند. به علاوه، مونوبنزون ممکن است برای ملانوسیت‌ها سمی باشد و منجر به کاهش دایمی این سلول‌ها شود. احتمالاً جذب برخی از این ترکیبات، زیرجلدی رخ می‌دهد چرا که مونوبنزون باعث هیپوپیگمانتاسیون در فواصل دور از نواحی مصرف شده است. هیدروکینون و مونوبنزون احتمالاً تحریک موضعی ایجاد می‌کنند. درماتیت تماسی آلرژیک به این ترکیبات ممکن است رخ بدهد. تجویز ترکیبی از هیدروکینون، فلوسینولون استوناید، رتینوییک اسید (Tri-luma)، مکونیول و رتینوئیک اسید (Solage) مؤثرتر از مصرف هر کدام به تنهایی است.

تریوکسالن[4] و متوکسالن[5]

تریوکسالن و متوکسالن، پسورالن‌هایی هستند که برای پیگمانته شدن مجدد ماکول‌های دپیگمانه ویتیلیگو استفاده می‌شوند. با پیشرفت اخیر لامپ‌های فلورسنت فرابنفش با موج بلند و شدت زیاد، فتوشیمی درمانی با متوکسالن خوراکی برای پسوریازیس و تریوکسالن خوراکی برای ویتیلیگو، به شدت در حال بررسی است.

1- Crotamiton
2- Petrolatum
3- Malathion
4- Trioxalen
5- Methoxsalen

پسورالن باید توسط امواج بلند نور فرابنفش در محدوده ۳۲۰-۴۰۰nm (UVA)، جهت تولید اثر مفید، فعال شود. پسورالن با DNA ادغام می‌شود، سپس UVA تابش می‌کند، ترکیبات سیکلوبوتان با بازهای پیریمیدین شکل می‌گیرد. ترکیبات تک عملکردی و دو عملکردی شکل می‌گیرند و مورد اخیر باعث اتصالات عرضی بین رشته‌های DNA می‌شود. ترکیبات نوری DNA ممکن است سنتز DNA را مهار کنند. خطر طولانی مدت مهم فتوشیمی درمانی پسورالن، کاتاراکت و سرطان پوست است.

■ ضدآفتاب‌ها

داروهای موضعی مفید در محافظت بر ضد نور خورشید حاوی ترکیبات شیمیایی جاذب نور پرتوفرابنفش هستند، که ضد آفتاب خوانده می‌شوند، و یا دارای مواد اپاک مانند تیتانیوم دی‌اکسید می‌باشند که نور را بازتاب داده و چتر آفتاب خوانده می‌شوند. سه کلاس از ترکیبات شیمیایی بسیار شایع مصرفی در ضد آفتاب‌ها شامل پارا آمینوبنزوئیک اسید (PABA) و استر آن، بنزوفنون‌ها و دی‌بنزویل متان‌ها هستند.

بیشتر ترکیبات ضد آفتاب برای جذب UVB با طول موج ۲۸۰-۳۲۰nm طراحی شده‌اند که این محدوده مسئول بیشتر اریتم‌ها، برنزه‌شدن‌ها همراه با تماس در معرض آفتاب است. تماس مزمن با نور در این محدوده، پیری پوست و سرطان‌های ناشی از نور را القا می‌کند. پاراآمینوبنزویک اسید و استر آن، مؤثرترین جاذب‌های موجود در ناحیه B هستند. فرابنفش در طول موج دمای بالاتر UVA (۳۲۰-۴۰۰nm) نیز سبب پیری و سرطان پوست می‌شود.

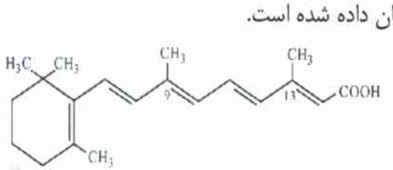
بنزوفنون‌ها شامل اکسی‌بنزون، دی‌اکسی‌بنزون و سولیسوبنزون هستند. این ترکیبات طیف وسیعی از جذب در محدوده ۲۵۰-۳۶۰nm را فراهم می‌آورند اما اثربخشی آنها در محدوده اریتم UVB کمتر از PABA است. دی بنزویل متان‌ها شامل پارازول[1] و اسولکس[2] است. این ترکیبات طول موج‌های بلندتر از محدوده UVA، را جذب می‌کنند که حداکثر جذب در ۳۶۰nm است. بیماران به خصوص حساس به طول موج‌های UVA شامل افراد زیر هستند: افراد دارای بثورات کم رنگ به اشکال متفاوت، لوپوس جلدی اریتماتوزوس، حساسیت به نور به واسطه دارو (در این موارد، ضدآفتاب حاوی دی‌بنزویل متان، حفاظت در برابر نور را بهبود می‌بخشد). به‌نظر می‌رسد اکامسولا[3] (Mexoryl) به حفاظت بیشتری نسبت به دی بنزویل متان‌ها در برابر UVA فراهم می‌آورد و کمتر در برابر نور تجزیه می‌شود.

فاکتور حفاظت در برابر نور (SPF) در ضد آفتاب، مقیاس اثربخشی آن در جذب پرتو فرابنفش اریتروژن است. SPF با اندازه‌گیری حداقل دوز اریتم با و بدون ضد آفتاب در یک گروه افراد طبیعی سنجیده می‌شود. نسبت حداقل دوز اریتم با ضد آفتاب به حداقل دوز اریتم بدون ضد آفتاب، SPF است. بررسی‌های اخیر به روز شده FDA حداکثر میزان SPF بیان شده را تا به +۵۰ محدود می‌کند زیرا هیچگونه اطلاعات کافی مبنی بر اینکه محصولات با میزان SPF بالاتر از +۵۰ بتواند برای مصرف‌کنندگان مفید باشند موجود نیست. این بررسی جدید FDA حاکی از آن است که ضدآفتاب‌های وسیع‌الطیف بایستی آزمون‌های استاندارد را در زمینه میزان عبور UVA و UVB سپری کند. ضدآفتاب‌های وسیع‌الطیف با میزان SPF ۱۵ یا بیشتر نه تنها از نور خورشید پیشگیری می‌کند بلکه با مصرف مستقیم از بروز سرطان پوست و پیری آن پیشگیری می‌کند. ضدآفتاب‌های با SPF بین ۲ تا ۱۴ تنها جهت پیشگیری از نور خورشید اجازه مصرف دارند. به‌علاوه ترکیباتی که ادعا می‌شود مقاوم به آب هستند بایستی میزان تأثیرگذاری خود را به مدت ۴۰ تا ۸۰ دقیقه در شرایط تعریق و خیس شدن پوست نشان دهند.

■ ترکیبات آکنه

رتینوئیک اسید و مشتقات

رتینوئیک اسید، **ترتینوین**[4] یا اسید رتینوییک تمام ترانس نیز خوانده می‌شود. فرم اسیدی ویتامین A است که یک درمان مفید موضعی برای آکنه ولگاریس است. آنالوگ‌های متعددی از ویتامین A مانند ۱۳ ـ سیس اسید رتینوییک (ایزوترتینون) به نظر می‌رسد وقتی به صورت خوراکی مصرف شوند، در بیماری‌های پوستی متعددی مؤثر باشند. الکل ویتامین A، فرم فیزیولوژیک آن است. فرآورده درمانی موضعی، **رتینوییک اسید** از اکسیداسیون گروه الکلی ایجاد می‌شود، به طوری که هر چهار باند دوگانه در زنجیره جانبی در وضعیت ترانس می‌باشند، مانند آن چه نشان داده شده است.



Retinoic acid

1- Parasol
2- Eusolex
3- Ecamsula
4- Tretinoin

رتینوئیک اسید در آب نامحلول است اما در بسیاری از حلال‌های آلی، محلول است. رتینوییک اسید طی مصرف موضعی بیشتر در اپیدرم باقی می‌ماند و کمتر از ۱۰ درصد جذب جریان خون می‌شود. مقادیر کم اسید رتینوییک جذب شده به دنبال مصرف موضعی، به وسیله کبد متابولیزه می‌شود و از صفرا و ادرار دفع می‌شود.

رتینوییک اسید، اثرات متعددی بر بافت‌های اپی‌تلیال دارد. لیزوزوم‌ها را پایدار می‌کند، فعالیت ریبونوکلئیک اسید پلی‌مراز را افزایش می‌دهد، سطوح پروستاگلاندین E_2، cAMP و cGMP را افزایش می‌دهد، ادغام تیمیدین در DNA را افزایش می‌دهد. فعالیت آن در آکنه به کاهش پیوستگی بین سلول‌های اپیدرمی و افزایش باز گردش سلول اپیدرمی نسبت داده می‌شود. به نظر می‌رسد که این امر منجر به خارج راندن کومدون‌های باز و تبدیل کومدون بسته به انواع باز می‌گردد.

رتینوئیک اسید موضعی، ابتدا در غلظت کافی برای القای اریتم مختصر با پوسته‌ریزی خفیف، اعمال می‌شود. غلظت یا تعداد موارد مصرف احتمالاً در صورت تحریک زیاد کاهش می‌یابد. رتینوییک اسید موضعی باید تنها با پوست خشک مصرف شود و از تماس با کناره‌های بینی، چشم، دهان و غشاهای مخاطی جلوگیری به عمل آید. طی ۶-۴ هفته اول درمان، کومدون‌هایی که قبلاً ایجاد شده‌اند، احتمالاً ظاهر می‌شوند و تصور می‌شود که آکنه با رتینوئیک اسید بدتر شده است. با این وجود، با ادامه درمان، ضایعات پاک می‌شوند و در ۱۲-۸ هفته بهبود بهینه بالینی رخ می‌دهد. ترکیبات آهسته رهش ترتینون حاوی میکروسفرها[1] (Retin-Micro) دارو را در طول درمان آزاد می‌کند و احتمالاً کمتر محرک پوست افراد حساس هستند.

اثرات ترتینون بر کراتینیزه‌شدن و تفلس پوست[2]، سود آن را در بیماران با آسیب‌های پوستی ناشی از نور، مطرح می‌کند. مصرف طولانی مدت ترتینون، باعث تحریک سنتز کلاژن پوستی، تشکیل عروق خونی جدید، و ضخامت اپی‌درم می‌گردد که به کاهش خط‌های ریز و چروک کمک می‌کند. ترکیب خاص کرم مرطوب‌کننده ۰/۰۵ درصد (Renova Refissa) برای این هدف ارایه شده است.

مهم‌ترین اثرات نامطلوب اسید رتینوییک موضعی اریتم و خشکی است که طی چند هفته اول درمان رخ می‌دهد، اما انتظار می‌رود با ادامه درمان رفع شود. مطالعات حیوانی حاکی از آن است که دارو احتمالاً قدرت تومورزایی پرتو فرابنفش را افزایش می‌دهد. با توجه به این موضوع، به بیماران مصرف‌کننده اسید رتینوییک توصیه می‌شود از تماس با خورشید پرهیز کنند یا حداقل از ضد آفتاب استفاده کنند. درماتیت آلرژیک تماسی به علت مصرف اسید رتینوییک موضعی نادر است.

آداپلن[3] (Differin) مشتقی از اسید نفتوئیک است که دارای اثر و ساختار مشابه اسید رتینوییک است. صورت ژل ۰/۱ درصد و لوسیون‌های ۰/۳ ژل به‌منظور مصرف یک بار در روز در دسترس است. برخلاف ترتینون، آداپلن در مقابل نور پایدار است و زمانی که در ترکیب با بنزویل پراکسید مصرف می‌شود، کارایی آن کاهش می‌یابد. آداپلن نسبت به ترتینون کمتر محرک پوست است و در بیماران دچار آکنه ولگاریس خفیف تا متوسط مؤثرترین است. آداپلن همچنین به‌صورت ژل‌های ترکیبی با دوز ثابت بنزوئیل پراکسید (اپیدو) موجود است.

تازاروتن[4] (Tazarotene) استیلن رتینویید است که به صورت ژل و کرم ۰/۱ درصد برای درمان آکنه خفیف تا متوسط صورت، در دسترس است. تازاروتن موضعی در زنان در سنین باروی تنها بعد از مشاوره جلوگیری از بارداری، مصرف می‌شود. توصیه می‌شود که تازاروتن در زنان باردار مصرف نشود.

ایزوترتینوئین[5]

ایزوترتینوئین یک رتینویید صناعی است که کاربرد آن در حال حاضر تنها محدود به موارد درمان آکنه سیستیک شدید می‌شود که به درمان‌های دیگر مقاوم هستند. مکانیسم عمل دقیق ایزوترتینول در آکنه سیستیک مشخص نیست، اگرچه به نظر می‌رسد با مهار اندازه و عملکرد غدد سباسه، عمل می‌کند. دارو به خوبی جذب می‌شود، به طور گسترده‌ای به آلبومین پلاسما متصل می‌شود و نیمه عمر دفعی ۲۰-۱۰ ساعته دارد. اخیراً یک فرآورده محلول در چربی CIP ایزوترتینوئین (Absorica) به تأیید رسیده است که جذب به شدت کاملی داشته و می‌تواند با یا بدون غذا مصرف شود.

بیشتر بیماران دچار آکنه سیستیک، به مصرف 1-2mg/kg در ۲ دوز روزانه به مدت ۵-۴ ماه پاسخ می‌دهند. اگر بیماری شدید به دنبال درمان اولیه باقی بماند، بعد از یک دوره دو ماهه، احتمالاً دوره دوم درمان شروع می‌شود. اثرات نامطلوب شایع مشابه هیپرویتامینوز A است و شامل خشکی، خارش پوست و غشای مخاطی می‌شود. اثرات جانبی کمتر شایع، سردرد، کدورت قرنیه، تومور کاذب مغزی، بیماری التهابی روده، بی‌اشتهایی

1- Retin-A Micro
2- Desquamation
3- Adaplene
4- Tazaraten
5- Accutane

عصبی، آلوپسی و دردهای عضلانی و مفصلی است. این اثرات همگی با قطع مصرف برگشت‌پذیر هستند. استخوانی‌شدن بیش از حد در بیماران دریافت‌کننده ایزوترتینوئین منجر به بسته‌شدن زودرس اپی‌فیزها می‌شود. به خصوص در کودکان تحت درمان با ایزوترتینوئین، اختلالات لیپید (تری‌گلیسیرید، لیپوپروتئین‌های با غلظت بالا) شایع است؛ اهمیت بالینی آن در حال حاضر، نامشخص است.

جهش‌زایی، خطر قابل توجهی در بیماران تحت درمان با ایزوترتینوئین است، بنابراین زنانی که احتمال دارد صاحب فرزند شوند باید حداقل یک ماه قبل، حین درمان و برای یک چرخه قاعدگی یا بیشتر از یک روش پیشگیری مؤثر استفاده کنند. آزمون منفی بارداری باید دو هفته قبل از آغاز درمان در این بیماران گرفته شود و درمان باید در روز دوم یا سوم چرخه قاعدگی طبیعی بعدی آغاز شود. در ایالات متحده، مسؤولین مراقبت‌های بهداشتی، داروسازان و بیماران باید از سیستم ثبت و پیگیری IPLEDGE برخوردار باشند.

بنزویل پراکسید

بنزویل پراکسید[1]، داروی موضعی مؤثری در درمان آکنه ولگاریس است. بدون تغییر در استراتوم کورنئوم در بافت‌های فولیکولار نفوذ می‌کند و از نظر متابولیکی در میان اپیدرم و درم به اسید بنزوئیک، تبدیل می‌شود. کمتر از ۵٪ یک دوز از پوست طی یک دوره ۸ ساعته، جذب می‌شود. فرض می‌شود که مکانیسم عمل بنزویل پراکسید در آکنه، مرتبط با فعالیت ضد میکروبی آن علیه پروپیونی باکتریوم آکنه و اثرات پوسته‌ریزی و کومدون‌ها باشد.

برای کاهش احتمال تحریک‌پذیری، مصرف باید به یک بار در روز برای هفته اول درمان با غلظت کم (۲/۵ درصد) و افزایش تعداد غلظت داروی مصرفی در صورت تحمل، محدود شود. ترکیبات ثابت بنزویل پراکسید ۵٪ همراه با ۳٪ باز اریترومایسین (بنزومایسین) یا ۱٪ کلیندامایسین به‌نظر می‌رسد مؤثرتر از عوامل تنها (Duac, Benzaclin) و بنزیل پراکسید ۲/۵٪ به‌علاوه کلیندامایسین ۱/۲٪ (Acanya) یا آداپلن ۰/۱٪ (Epiduo) موجود است.

بنزویل پراکسید یک حساسیت‌زای تماسی قوی در مطالعات آزمایشگاهی است و آثار نامطلوب در ۱٪ بیماران دچار آکنه رخ بدهد. از تماس با چشم‌ها و غشاهای مخاطی باید خودداری شود. بنزویل پراکسید یک اکسیدان است و ممکن است به ندرت مو یا پارچه‌های رنگی را بیرنگ کند.

اسید آزلائیک[2]

اسید آزلائیک، اسید دی‌کربوکسیلیک با زنجیره مستقیم و اشباع است که در درمان آکنه ولگاریس (به صورت Azelex) و آکنه روزانه (Finacea) مؤثر است. مکانیسم عمل آن کاملاً مشخص نشده است، اما مطالعات اولیه نشان می‌دهد که فعالیت ضد میکروبی علیه پروپیونی باکتریوم آکنه و اثرات مهاری بر تبدیل تستوسترون به دی هیدروتستوسترون در آزمایشگاه دارد. درمان اولیه با استعمال روزی یک بار کرم ۲۰٪ یا ژل ۱۵٪ در نواحی گرفتار به مدت یک هفته شروع می‌شود و بعد از آن با مصرف روزی ۲ مرتبه ادامه می‌یابد. بیشتر بیماران، طی هفتهٔ اول دچار تحریک‌پذیری خفیف با قرمزی و خشکی پوست می‌شوند. بهبود بالینی در ۸–۶ هفته از ادامه درمان دیده می‌شود.

بریمونیدین

بریمونیدین (Mirvaso) یک آگونیست α_2 آدرنرژیک است که در درمان قرمزی دائمی صورت ناشی روزانه در افرد ۱۸ سال و بالاتر کاربرد دارد. مصرف روزانه و موضعی بریمونیدین (ژل ۰/۳۳٪) ممکن است قرمزی ناشی از انقباض عروقی را کاهش دهد. ۳۰ دقیقه تا چند ساعت پس از مصرف دارو ممکن است قرمزی و گرگرفتگی صورت تشدید شود. آگونیست‌های α_2 ممکن است فشارخون را کاهش دهند (فصل ۱۱ را ببینید) بنابراین بریمونیدین را بایستی در بیماران با بیماران با بیماری قلبی شدید، ناپایدار و غیرقابل کنترل نبایستی مصرف نمود.

■ داروهای پسوریازیس

اسیترتین[3]

اسیترتین (Soriatane) متابولیت آروماتیک رتینویید اترینات است که کاملاً در درمان پسوریازیس به خصوص نوع پوسچولی، مفید است. به صورت خوراکی با دوز ۵۰–۲۵ mg/d مصرف می‌شود. اثرات نامطلوب نسبت به درمان اسیترتین، مشابه ایزوترتینون و هیپرویتامینوز A است. افزایش کلسترول و تری‌گلیسیرید با مصرف اسیترئین نشان داده شده و عوارض کبدی با افزایش آنزیم‌های کبدی گزارش شده است. اسیترتین از ایزوترتینون براساس اطلاعات مطالعات حیوانی، تراتوژن‌تر است

1- Benzoyl perexide
2- Azelaic acid
3- Acitretin

که با توجه به زمان دفع طول کشیده دارو (بیش از ۳ ماه) بعد از مصرف مزمن این امر نگران‌کننده به نظر می‌رسد. در مواردی که اترتینات همزمان با استیرتین و اتانول تجویز می‌شود، اترتینات در چربی پلاسما و زیرجلدی برای سال‌ها باقی می‌ماند.

استیرتین نباید زنان باردار یا تا ۳ سال بعد قصد بارداری دارند، مصرف شود. مصرف اتانول در طول درمان استیرتین و ۲ ماه بعد از قطع درمان، به شدت ممنوعیت دارد. بیماران نباید در طول درمان و برای سه سال بعد از قطع مصرف استیرتین، خون اهدا نمایند.

تازاروتن[1]

تازاروتن (Tazorac) پیش داروی رتینویید استیلن موضعی است که به فرم‌های فعال خود با استراز، هیدرولیز می‌شود. متابولیت فعال، اسید تازاروتنیک، به گیرنده‌های رتینوییک اسید متصل می‌شود و منجر به تغییرات بیان ژن می‌شود. مکانیسم دقیق اثر ضد پسوریازیس مشخص نیست، اما ممکن است در ارتباط با فعالیت‌های ضدالتهابی و ضد تکثیری باشد. تازاروتن زیرجلدی جذب می‌شود و غلظت‌های سیستمیک تراتوژن آن ممکن است در استعمال آن در بیش از ۲۰ درصد سطح بدن، به وجود آید. زنان با قدرت باروری باید قبل از شروع درمان از خطرات آگاه شوند و روش‌های جلوگیری برای تولیدمثل باید هنگام درمان اعمال شود.

درمان پسوریازیس باید محدود به یک بار مصرف روزانه از ژل ۰/۰۵ تا ۰/۱ درصد باشد به طوری که بیش از ۲۰ درصد سطح بدن تجاوز نکند. اثرات نامطلوب موضعی شامل احساس سوزش و گزش (تحریک حسی) و پوسته‌ریزی، اریتم و ادم موضعی پوست (درماتیت تحریکی) می‌باشد. ممکن است در بیماران حساسیت به نور ایجاد شود، بنابراین بیماران باید تماس با نور خورشید را به حداقل برسانند و از ضد آفتاب‌ها و لباس‌های محافظ استفاده کنند.

کالسی‌پوترین[2] و کلسی‌تریول

کالسی‌پوترین مشتق صناعی ویتامین D_3 است (به‌صورت کرم یا لوسیون‌های ۰/۰۰۵ درصد موجود است) که در درمان پسوریازیس ولگاریس از نوع پلاکی با شدت متوسط، مؤثر است. بهبود پسوریازیس همواره بعد از ۲ هفته درمان مشاهده می‌شود، بهبود تا ۸ هفته ادامه می‌یابد. با این وجود کمتر از ۱۰٪ بیماران طی درمان با تک‌دوز، بهبود نشان می‌دهند. اثرات نامطلوب شامل سوزش، خارش و تحریک خفیف و خشکی اریتم نواحی درمان است. باید توجه داشت تا از تماس دارو با صورت جلوگیری شود و زیرا ممکن است سبب تحریک چشمی شود. به تازگی یک پماد دو ترکیبی یک بار در روز حاوی کلسی‌پوترین و بتامتازون دیپیروپیونات (تاکلونکس) در دسترس قرار گرفته است. این ترکیب مؤثرتر از هر کدام از اجزاء بوده و به خوبی تحمل می‌شود و جدول ایمنی آن مشابه بتامتازون و دیپروپیونات است.

کلسی‌تریول (Vectical) حاوی ۱،۲۵، دی‌هیدروکسی کوله‌کلسیفرول است که از لحاظ هورمونی شکل فعال ویتامین D_3 است. کلسی‌تریول به‌صورت پمادهای ۳mcg/g از لحاظ کارایی مشابه پماد ۰/۰۰۵ کلسی‌پوترین است که در درمان پلاک‌های پسوریازیس مصرف شده و در نقاط حساس پوست بهتر تحمل می‌شود. مطالعات بالینی اطلاعات قابل مقایسه‌ای از عوارض پوستی و واکنش‌های موضعی ناشی از کلسی‌تریول و کلسی‌پوترین نشان می‌دهد.

عوامل بیولوژیک

عوامل بیولوژیک مفید در درمان بیماران بالغ مبتلا به پسوریازیس پلاکی مزمن متوسط تا شدید شامل تعدیل‌کننده‌های سلول T (الفاسپت[3]) و مهارکننده‌های TNF آلفا اتانرسپت، اینفلیکسی‌ماب، و آدالیموماب و مهارکننده‌های گیرنده سیتوکاینی نظیر استکینوماب مهارکننده‌های TNF آلفا همچنین در فصول ۵۵ و ۳۶ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

الفاسپت

الفاسپت (Amevive)، پروتئین اتصالی دیمر سرکوب‌کننده ایمنی است که دارای ناحیه خارج سلولی اتصال به CD2 آنتی‌ژن لکوسیت انسانی ـ ۳ به ناحیه Fc از IgG_1 انسان است. آلفاسپت با فعالیت لنفوسیت، تداخل دارد که در پاتوفیزیولوژی پسوریازیس نقش ایفا می‌کند و منجر به کاهش زیر واحد CD2 لنفوسیت T و تعداد لنفوسیت‌های CD8 T و CD4 در گردش می‌شود. دوز پیشنهادی ۷/۵mg هفته‌ای یک بار به‌صورت یکجا داخل وریدی یا ۱۵mg هفته‌ای یک بار داخل عضلانی، برای دوره درمان ۱۲ هفته‌ای می‌باشد. در بیماران باید تعداد لنفوسیت CD4، هفتگی بررسی شود اگر تعداد CD4 کمتر از ۲۵۰ سلول در میکرولیتر

1- Tazarotene
2- Dovonex
3- Alefacept

باشد، مصرف الفاسپت باید قطع شود. اگر زیر ۲۵۰ سلول در میکرولیتر باقی بماند، باید درمان را تا یک ماه قطع نمود. الفاسپت، عامل سرکوب‌کننده ایمنی است و نباید به بیماران با عفونت واضح بالینی تجویز شود. از آنجا که احتمال افزایش خطر بدخیمی وجود دارد، نباید در بیماران با سابقه بدخیمی سیستمیک تجویز شود.

مهارکننده‌ها: اتانرسپت، اینفلیکسی‌ماب، آدالیموماب

اتانرسپت (Enbrel)، پروتئین اتصالی دی‌مریک شامل ناحیه خارج سلولی متصل شونده به لیگاند گیرنده TNF انسانی است که با ناحیه Fc از IgG_1 انسانی مرتبط است. اتانرسپت به طور اختصاصی به β و TNF-α متصل می‌شود و تعامل گیرنده‌های سطح سلول را با TNF که در فرآیند التهابی پسوریازیس پلاکی نقش دارند، مسدود می‌کند. دوز پیشنهادی اتانرسپت، برای پسوریازیس ۵۰mg تزریق زیرجلدی ۲ بار در هفته به مدت ۳ ماه به دنبال تجویز دوز نگهدارنده ۵۰mg هفتگی است.

اینفلسکی‌ماب (Remicade) آنتی‌بادی مونوکلونال IgG_1 کایمریک، مرکب از قسمت‌های ثابت انسانی و قسمت‌های متغیر موشی است. اینفلکسی‌ماب به اشکال محلول و ترانس‌مامبران TNF آلفا متصل شده و موجب مهار اتصال TNF آلفا به گیرنده‌هایش می‌شود. دوز پیشنهادی اینفلکسی‌ماب 5mg/kg به صورت انفوزیون داخل وریدی بوده که با دوزهای مشابه در هفته‌های ۲ و ۶ بعد از اولین انفوزیون دنبال شده و بعد از آن هر ۸ هفته یک بار به‌کار می‌رود.

آدالیموماب (Humira) آنتی‌بادی نوترکیب تک‌دودمانی IgG_1 است که به طور اختصاصی به TNF-α متصل شده و سبب مهار تعامل با گیرنده‌های سطحی TNF می‌شود. مقدار پیشنهادی آدالیموماب در پسوریازیس، دوز اولیه ۸۰mg زیرجلدی و سپس ۴۰mg یک هفته در میان با شروع به صورت یک هفته پس از مقدار اولیه است.

عفونت‌های جلدی تهدیدکننده حیات شامل سپسیس و پنومونی با مصرف مهارکننده‌های TNF دیده شده‌اند. بیماران باید از نظر عوامل خطر سل ارزیابی و قبل از شروع درمان از نظر عفونت نهفته سل بررسی شوند. از مصرف معمول سایر درمان‌های سرکوب کننده ایمنی، باید خودداری کرد. در کارآزمایی‌های بالینی که روی عوامل مهارکننده TNF انجام شده، در مقایسه با گروه کنترل، موارد بیشتری از ابتلا به لنفوم دیده شده است. بیماران دارای سابقه طولانی‌مدت درمان با فتوتراپی باید از نظر سرطان‌های پوستی غیرملانوم پایش شوند.

اوستکینوماب[1]

اوستکینوماب (استلارا) آنتی‌بادی مونوکلونال $IgG_1\ \kappa$ انسانی است که با تمایل و حساسیت بسیار زیادی به اینترلوکین ۱۲ و ۲۳ متصل شده و میانجی‌های سیتوکینی پاسخ‌های Th_1 و Th_{11} را مهار می‌کند. پروتکل توصیه شده درمانی شامل پاتوژنزپسوریازیس است. پروتکل توصیه شده درمانی ۴۵ میلی‌گرم برای بیماران با وزن کمتر از ۱۰۰ کیلوگرم و ۹۰ میلی‌گرم برای بیماران با وزن بیش از ۱۰۰ کیلوگرم است که ابتدا به‌صورت زیرجلدی تزریق شده و سپس با ۴ هفته با همان دوز و در نهایت هر ۱۲ هفته یک بار مصرف می‌شود. واکنش‌های جدی آلرژیک یک شامل آنژیوادم و آنافیلاکسی است که بایستی در بیمارانی که درمان بر مبنای ایمنی آلرژی را انجام می‌دهند احتیاط بیشتری صورت پذیرد. عفونت‌های جدی به‌ویژه از نوع ارگانیسم‌های مایکوباکتریایی نیز ممکن است رخ دهد بایستی بیش از آغاز درمان از نظر وجود توبرکلوز در بیماران اطمینان حاصل کرد. واکسن‌های زنده شامل باسیل کالمت گرین (BCG) نبایستی با اوستکینوماب مصرف شود. یک مورد از سندرم کلوآنسفالوپاتی برگشت‌پذیر[2] (RPLS) گزارش شده است.

استرهای اسید فوماریک

استرهای اسیدفوماریک (فومادرم) در کشور آلمان و به منظور درمان خوراکی سپوریازیس به تأثیر رسیده‌اند. این عوامل به عنوان درمان هومیوپاتیک در ایالات متحده آمریکا مصرف شده و به منظور درمان منظم توسط FDA در درمان پسوریازیس تأئید نشده‌اند. دی میتل فومارات (تکفیدرا) اخیراً توسط FDA در درمان مولیتپل اسکلروزیس به تأئید رسیده است. مکانیسم اثر دی‌متیل فومارات در پسوریازیس ممکن است به‌واسطه اثرات تعدیل‌کنندگی ایمنی در لنفوسیت‌ها و کراتینوسیت‌ها باشد که سبب تغییرات پروفایل سایتوکاینی کراتینوسیت‌ها شود. بایستی توجه شود که ۴ مورد از بروز آنسفالوپاتی در بیمارانی که استرهای فوماریک اسید دریافت کرده‌اند، مشاهده شده است.

1- Ustekinumab
2- Reversible postaerior leukoencephalopathy syndorme

■ عوامل ضد التهابی کورتیکواستروییدهای موضعی

کارآیی قابل توجه کورتیکواستروییدهای موضعی در درمان درماتوزهای التهابی، بلافاصله بعد از معرفی هیدروکورتیزون در سال ۱۹۵۲ مورد توجه قرار گرفت. امروزه آنالوگ‌های متعددی وجود دارند که انتخاب‌های متعددی از نظر قدرت، غلظت و ناقل را پیش رو می‌گذارند. کارآیی درمانی کورتیکواستروییدهای موضعی، براساس فعالیت ضدالتهابی آنها قابل توجیه است. توضیح قطعی اثرات کورتیکواستروییدها بر واسطه‌های داخلی التهاب، نیازمند ارزیابی آزمایشگاهی بیشتر است. اثرات ضد میتوزی کورتیکواستروییدها بر اپیدرم انسانی احتمالاً مکانیسم اثر دیگری در پسوریازیس و سایر بیماری پوستی که با افزایش باز گردش سلولی، همراه می‌باشند. فارماکولوژی عمومی این عوامل اندوکرین در فصل ۳۹ بحث شده است.

شیمی و فارماکوکینتیک

گلوکوکورتیکوید موضعی اصلی، هیدروکورتیزون است (گلوکوکورتیکوید طبیعی قشر آدرنال). مشتق ۹ آلفا فلوردار هیدروکورتیزون به صورت موضعی فعال است اما ترکیبات احتباس دهنده نمک، آن را حتی برای مصرف موضعی نیز نامطلوب کرده‌اند. پردنیزولون و متیل پردنیزولون از لحاظ موضعی به اندازه هیدروکورتیزون مؤثر است (جدول ۲-۶۱). استروییدهای ۹ آلفا فلورونیته (دگزامتازون و بتامتازون) هیچ مزیتی بر هیدروکورتیزن ندارند. با این وجود، تریامسینولون و فلوسینولون، مشتقات استونید از استروییدهای فلوئورینه؛ مزیت مشخصی در درمان موضعی دارند به طور مشابه، بتامتازون از نظر موضعی بسیار فعال نیست، اما اتصال یک زنجیره والرات‌ها کربنه به موقعیت ۱۷ هیدروکسیل، منجر به ترکیبی ۳۰۰ بار فعال‌تر از هیدروکورتیزون برای مصرف موضعی می‌شود. فلوسینونید، مشتق ۲۱ ـ استات از استونید فلوسینولون است؛ اضافه شدن ۲۱ استات، فعالیت موضعی را حدود ۵ برابر افزایش می‌دهد. فلوئورینه‌کردن کورتیکوئید برای افزایش توان ضروری نیست.

کورتیکواستروییدها به میزان کمی به دنبال مصرف در پوست طبیعی جذب می‌شوند؛ برای مثال، تقریباً ۱٪ یک دوز محلول هیدروکورتیزون بر سطح روی ساعد جذب می‌شود. پوشاندن طولانی مدت دارو با یک ورقه نفوذناپذیر مثل نوار پلاستیکی، روش مؤثری برای افزایش نفوذ ۱۰ برابر دارو می‌باشد. تفاوت‌های آناتومیکی موضعی در نفوذ کورتیکواستروییدها وجود دارد. در مقایسه با جذب در ساعد، هیدروکورتیزون به میزان ۰/۱۴ از قوس کف پایی، ۰/۸۳ برابر از کف دست. ۳/۵ برابر از پوست سر، ۰/۶ برابر از پیشانی، ۰/۹ از پوست فرج و ۴۲ برابر از پوست اسکروتوم جذب می‌شود. نفوذ در پوست ملتهب درماتیت آتوپیک، چندین برابر افزایش می‌یابد و در بیماری‌های پوسته‌ریزی‌دهنده شدید مانند پسوریازیس اریترودرمیک به نظر می‌رسد مانع کمی در برابر نفوذ وجود داشته باشد.

مطالعات آزمایشگاهی جذب پوستی هیدروکورتیزون در آشکارکردن افزایش واضح جذب طی استعمال مکرر، شکست خورده است و مصرف تک دوز روزانه در بسیاری موارد مؤثر است. پایه‌های پمادی، فعالیت بهتری برای کورتیکواستروییدها (در مقایسه با حامل‌های لوسیونی و کرمی) نشان می‌دهند. افزایش غلظت کورتیکواستروئید، نفوذ را افزایش می‌دهد (اما غیرمتناسب) برای مثال، نزدیک به ۱ درصد محلول هیدروکورتیزون ۰/۲۵ درصد از ساعد جذب می‌شود. ۱۰ برابر افزایش غلظت، تنها ۴ برابر جذب را افزایش می‌دهد. حساسیت کورتیکواستروئید در حامل، شاخص مهمی در جذب پوستی استرویید موضعی است. افزایش واضح در کارایی زمانی است که حامل‌های بهینه استفاده شوند، چنانچه با فرم‌های جدیدتر بتامتازون دیپروپیونات و دی‌فلورازون دی استات، نشان داده شده است.

ترکیبات کورتیکواستروییدی موضعی در جدول ۲-۶۱ براساس کارآیی نسبی به‌طور تقریبی، گروه‌بندی شده‌اند. جدول ۳-۶۱بیماری‌های اصلی پوستی را براساس پاسخ آنها به این سه دارو، لیست کرده است. در گروه اول بیماری‌ها، ترکیبات کورتیکواستروییدی با کارایی کم تا متوسط، اغلب می‌تواند باعث فروکش‌کردن بالینی بیماری شوند. در گروه دوم، اغلب مصرف ترکیبات با کارآیی بالا، درمان با پانسمان نگهدارنده، یا هر دو ضروری است. هنگامی که فروکش‌کردن بیماری حاصل شود، هر تلاشی در برای حفظ بهبود با کورتیکواستروئید دارای کارایی کم باید انجام شود.

نفوذ محدود کورتیکواستروییدهای موضعی، در بعضی شرایط بالینی خاص به وسیله تزریق کورتیکواستروییدهای نسبتاً محلول در داخل ضایعه مانند تریامسینولون استونید، تریامسینولون دی‌استات، تریامسینولون هگزاستونید و بتامتازون استات ـ فسفات، افزایش می‌یابد. زمانی که این عوامل به درون ضایعه تزریق می‌شوند، مقادیر قابل *اندازه‌گیری* در محل باقی

جدول ۲–۶۱ کارایی نسبی برخی از کورتیکواستروییدهای موضعی در ترکیبات مختلف

غلظت در ترکیبات مصرفی معمول	دارو
کمترین کارایی ٪	
۰/۲۵–۲/۵	هیدروکورتیزون
۰/۲۵	متیل پردنیزولون استات (مدرول)
۰/۱	دگزامتازون[1] (دکادرم)
۱	متیل پردنیزولون استات (مدرول)
۰/۵	پردنیزولون (متی‌درم)
۰/۲	بتامتازون (سلستون)
کارایی کم	
۰/۰۱	فلئوسینولون استونید[1] (فلئونید، سینالار)
۰/۰۱	بتامتازون والرات[1] (والیسون)
۰/۰۲۵	فلوئومتولون[1] (اکسیلون)
۰/۰۵	اکلومتازون دی‌پروپیونات (اکلووات)
۰/۰۲۵	تریامسینولون استونید (آریستوکورت، کنالوگ، تریاست)
۰/۱	کلوکورتولون پیوالات (کلودرم)
۰/۰۳	فلومتازون پیرالات (لوکورتن)
کارایی متوسط	
۰/۲	هیدروکورتیزون والرات (وستکورت)
۰/۱	مامتازون فوروات (الوکون)
۰/۱	هیدروکورتیزون بوتیرات (لوکوید)
۰/۱	هیدروکورتیزون پروبوتات (پاندل)
۰/۰۲۵	بتامتازون بنزوات[1] (یوتیکورت)
۰/۰۲۵	فلوراندرنولید[1] (کوردران)
۰/۱	بتامتازون والرات[1] (والیزون)
۰/۱	پردنیزولون کربات (درماتوپ)
۰/۰۵	فلوتیکازون پروپیونات (کاتیوات)
۰/۰۵	دزونید (دزوان)
۰/۰۲۵	هالسینویید[1] (هالوگ)
۰/۰۵	دزوکسی متازون[1] (توپیکور ال پی)
۰/۰۵	فلوراندرنولید[1] (کوردران)
۰/۱	تریامسینولون استونید[1]
۰/۰۲۵	فلوسینولون استونید[1]
کارایی بالا	
۰/۰۵	فلوسینولون[1] (لیدکس)
۰/۰۵	بتامتازون دی‌پروپیونات[1] (دیپروزون، ماکسیوات)
۰/۱	آمسینونید[1] (سیکلوکورت)
۰/۲۵	دزوکسی متازون[1] (توپی‌کورت)
۰/۵	تریامسینولون استنویید
۰/۲	فلوسینولون استونید (سینالار، اچ پی)
۰/۰۵	دی‌فلورازون دی‌استات[1] (فلورون، ماکسی‌فلور)
۰/۱	هالوسینونید[1] (هالوگ)
بالاترین کارایی	
۰/۰۵	بتامتازون دی‌پروپیونات در حامل بهینه (دی‌پرولن[1])
۰/۰۵	دی‌فلورازون دی استات[1] در حامل بهینه (پسورکون)
۰/۰۵	هالوبتازول پروپیونات[1] (اولتراوات)
۰/۰۵	کلوبتازول پروپیونات[1] (تمووات)

۱. استروییدهای فلوئورینه

می‌ماند و سرانجام طی ۴–۳ هفته آزاد می‌شود. این نوع درمان اغلب برای ضایعات لیست شده در جدول ۳–۶۱ که معمولاً به کورتیکواستروییدهای موضعی پاسخگو نیستند، مؤثر است. دوز نمک‌های تریامسینولون باید به ۱mg در محل درمان یعنی ۰/۱mL از ۱۰mg/mL سوسپانسیون، محدود شود تا بروز آتروفی موضعی کاهش یابد (ادامه را ببینید).

عوارض جانبی

تمام کورتیکواستروییدهای قابل جذب موضعی، قدرت مهار محور هیپوفیز ـ آدرنال را دار هستند (فصل ۳۹ را ببینید). اگرچه بیشتر بیماران با مهار محور هیپوفیز ـ آدرنال، تنها یک آزمون آزمایشگاهی غیرطبیعی دارند، ولی ممکن است موارد شدید پاسخ مختل استرس روی دهد. سندرم کوشینگ یاتروژنیک ممکن است در نتیجه مصرف طولانی مدت کورتیکواستروییدهای موضعی به مقدار زیاد، ایجاد شود. مصرف کورتیکواستروییدهای قدرتمند در سطوح گسترده بدن برای مدت طولانی، با یا بدون پانسمان نگهدارنده، احتمال اثرات سیستمیک را افزایش می‌دهد. تعداد کمی از این عوامل برای تولید اثرات نامطلوب سیستمیک

جدول ۳-۶۱ اختلالات پوستی پاسخگو به کورتیکواستروییدهای موضعی، به ترتیب درجه حساسیت

بسیار پاسخگو
درماتیت آتوپیک
درماتیت سبوریک
لیکن سیمپلکس مزمن
خارش مقعد
مرحله تأخیری درماتیت تماسی آلرژیک
مرحله تأخیری درماتیت تحریکی
درماتیت اگزمای سکه‌ای
درماتیت استازی
پسوریازیس و به خصوص در منطقه تناسلی و صورت
پاسخ کمتر
لوپوس اریتماتو دیسکویید
پسوریازیس کف دست و پا
نکروبیوزیس لیپیدی دیابتی
سارکوییدوزیس
لیکن استریاتوس
پمفیگوس
پمفیگوس خوش‌خیم خانوادگی
ویتیلیگو
گرانولوم حلقوی
حداقل پاسخ: نیاز به تزریق داخل ضایعه
کلوییدها
اسکارهای هیپرتروفیک
لیکن‌پلان هیپرتروفیک
آلوپسی منطقه‌ای
کیست‌های آکنه
پروریگو ندولاریس
کندرودرماتیس ندولاریس کرونیکا هلیسیس

در کودکان مورد نیاز است و عقب‌ماندگی رشد، نگرانی اصلی در گروه سنی کودکان است.

اثرات موضعی نامطلوب کورتیکواستروییدهای موضعی شامل موارد زیر است: آتروفی (که ممکن است به صورت پوست فرورفته، براق، اغلب چروک با ظاهر "کاغذ سیگار" به همراه تلانژکتازی‌های برجسته و تمایل به ایجاد پورپورا و اکیموز، بروز کند)؛ کورتیکوئید روزاسه، به همراه اریتم مقاوم، تلانژکتازی عروقی، پوستول و پاپول در محدوده مرکزی صورت؛ درماتیت اطراف دهان، استرویید آکنه، هیپرتریکوز، افزایش فشار داخل چشمی، و درماتیت تماسی آلرژیک. مورد اخیر ممکن است با آزمون برچسب با غلظت‌های بالای کورتیکواستروییدها یعنی ۱ درصد پترولاتوم، اثبات شود، زیرا کورتیکواستروییدهای موضعی تحریک‌کننده نیستند. غربالگری برای درماتیت تماسی آلرژیک با tixicortol pivalate، بودزونید و هیدروکورتیزون والرات یا بوتیرات، انجام می‌شود. کورتیکواستروییدهای موضعی در افرادی که به آن افزایش حساسیت دارند، ممنوعیت مصرف دارد. بعضی افراد حساس، هنگام مصرف آدرنوکورتیکوتروپیک هورمون یا پردنیزولون خوراکی، دچار برافروختگی عمومی می‌شوند.

ترکیبات تار

فرآورده‌های تار[1]، بیشتر در درمان پسوریازیس، درماتیت و لیکن سیمپلکس مزمن استفاده می‌شوند. اجزاء فنلی این ترکیبات خاصیت ضد خارش دارد که آنها را در درمان لیکنیفیه مزمن، ارزشمند می‌سازد. درماتیت حاد با وزیکول و ترشح، احتمالاً حتی با ترکیبات ضعیف تارها، تحریک می‌شود که باید از آن جلوگیری نمود. با این وجود، در مراحل تحت حاد و مزمن درماتیت و پسوریازیس، این ترکیبات کاملاً مفید هستند و جانشینی برای مصرف کورتیکواستروییدهای موضعی است.

مهم‌ترین واکنش نامطلوب به ترکیبات زغال تار، فولیکولیت تحریکی است که قطع درمان در نواحی درگیر را برای ۵-۳ روز ضروری می‌سازد. عوارض نوری و درماتیت تماسی آلرژیک ممکن است رخ بدهد. ترکیبات تار نباید در بیماران با سابقه قبلی حساسیت، مصرف شوند.

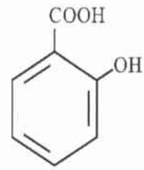
■ عوامل کراتولیتیک و مخرب

اسید سالیسیلیک

اسید سالیسیلیک[2] به‌طور گسترده‌ای در درمان بیماری‌های پوستی به عنوان عامل کراتولیتیک مصرف می‌شود. مکانیسمی که از آن راه اثرات کراتولیتیک و سایر اثرات درمانی را تولید می‌کند به خوبی شناخته نشده است. دارو ممکن است پروتئین‌های سطح سلول که لایه شاخی را دست نخورده نگه می‌دارند، حل کند بنابراین منجر به تفلس اجزای کراتولیتیک

1- Tar compounds
2- Salicylic acid

شود. اسید سالیسیلیک با غلظت ۶-۳٪، کراتولیتیک است. در غلظت‌های بالاتر از ۶ درصد می‌تواند بافت را تخریب کند.



Salicylic acid

مسمومیت با سالیسیلات[1] و مرگ به دنبال مصرف موضعی روی می‌دهد. در بزرگسالان یک بار مصرف موضعی ترکیب ۶٪، سطح سرمی سالیسیلات را از ۰/۵mg/dL در پلاسما بالاتر نمی‌برد. آستانه سمیت ۵۰-۳۰mg/dL است. ایجاد سطوح سرمی بالاتر در کودکان ممکن است، بنابراین آنها در معرض خطر بالاتری برای مسمومیت قرار دارند. در موارد مسمومیت شدید، همودیالیز، درمان انتخابی است (فصل ۵۸ را ببینید). توصیه بر آن است که مقدار کلی داروی مورد استفاده و تعداد دفعات مصرف را محدود کرد. واکنش‌های کهیری، آنافیلاکتیک و اریتم مولتی فرم ممکن است در بیمارانی که به سالیسیلات حساسیت دارند، رخ بدهد. مصرف موضعی ممکن است با تحریک موضعی التهاب حاد و حتی زخم با مصرف غلظت‌های بالای سالیسیلیک اسید همراه باشد. توجه خاصی باید هنگام مصرف دارو بر اندام‌های افراد دیابتی یا بیماران با بیماری عروق محیطی، در نظر گرفته شود.

پروپیلن گلیکول[2]

پروپیلن گلیکول به طور عمده در ترکیبات موضعی استفاده می‌شود، زیرا می‌تواند حامل خوبی برای ترکیبات آلی باشد. به تنهایی به عنوان عامل کراتولیتیک در غلظت‌های ۷۰-۴۰ درصد استفاده می‌شود، به همراه پانسمان نگهدارنده، یا به صورت ژل، ۶٪ سالسیلیک اسید استفاده می‌شود.

تنها مقادیر حداقل مصرف موضعی از راه استراتوم کرنئوم جذب می‌شود. پروپیلن گلیکول پس از جذب پوستی از راه کبد به لاکتیک اسید و پیرورویک اسید اکسید می‌شود و سرانجام در متابولیسم کلی بدن استفاده می‌شود. تقریباً ۴۵-۱۲٪ عامل جذب شده، به صورت تغییر نکرده از ادرار دفع می‌شود.

پروپیلن گلیکول یک عامل کراتولیتیک مؤثر برای از بین‌بردن بخش‌های هیپرکراتوتیک است. همچنین مرطوب‌کننده مؤثری است و محتوای آب استراتوم کورنئوم را افزایش می‌دهد. خصوصیات مرطوب‌کنندگی دارو ممکن است به ایجاد یک گرادیان اسموتیک در استراتوم کرنئوم کمک کند، در نتیجه هیدراسیون لایه‌های خارجی را با آب کشیدن از لایه‌های داخلی پوست، افزایش می‌دهد.

پلی‌اتیلن گلیکول زیر پانسمان پلی‌اتیلن یا به همراه اسید سالیسیلیک ۶٪ برای درمان ایکتیوزیس، کراتودرمای کف دست و پا، پسوریازیس، پیتیریازیس روبراپلاریس، کراتوزپیلاریس و لیکن‌پلان هیپرتروفیک، استفاده می‌شود.

در غلظت‌های بیشتر از ۱۰٪، پروپیلن گلیکول به عنوان محرک در بعضی بیماران عمل می‌کند؛ بیماران دچار درماتیت اگزماتوز ممکن است بسیار حساس باشند. درماتیت تماسی آلرژیک با پروپیلن گلیکول رخ می‌دهد و محلول آبی ۴٪ پروپیلن گلیکول برای آزمون چسب توصیه می‌شود.

اوره[3]

اوره در حامل کرمی سازگار یا پایه پمادی، اثر نرم‌کنندگی و مرطوب‌کنندگی بر لایه شاخی دارد. اوره باعث کم‌شدن چربی کرم و لوسیون می‌شود و در ترکیبات پوستی برای کاهش احساس چربی ترکیب که موجب ناخوشایندی می‌شود، استفاده می‌شود. اوره یک پودر کریستال سفید رنگ است و اگر مرطوب باشد، بوی خفیف آمونیاک دارد.

اوره جذب پوستی دارد، اگرچه مقدار جذب شده ناچیز می‌باشد. بیشتر در فضای خارج سلولی توزیع می‌شود و ادرار دفع می‌شود. اوره یک محلول طبیعی متابولیسم است و عوارض سیستمیک با مصرف موضعی آن رخ نمی‌دهد.

اوره محتوای آب استراتوم کورنئوم را افزایش می‌دهد که احتمالاً نتیجه ویژگی‌های مرطوب‌کنندگی این مولکول طبیعی است. اوره همچنین کراتولیتیک است. مکانیسم عمل به نظر می‌رسد شامل تغییرات در پره‌کراتین و کراتین که منجر به افزایش حلالیت می‌شود. به علاوه، اوره ممکن است باندهای هیدروژن را، برای حفظ استراتوم کورنئوم بشکند.

به عنوان داروی مرطوب‌کننده، اوره به صورت کرم‌ها و لوسیون‌های با غلظت ۲۰-۲٪ استفاده می‌شود. به‌عنوان ماده کراتولیتیک، با غلظت ۲۰٪ در بیماری‌های مثل ایکتیوزیس ولگاریس، هیپرکراتوز کف دست و پا، گزروزیس و کراتوزیس

1- Salicylism
2- Propylene glycol
3- Urea

پیلاریس استفاده می‌شود. غلظت‌های ۵۰-۳۰٪ مصرفی در صفحات ناخن در نرم‌کردن ناخن پیش از کشیدن آن مفید است.

رزین پودوفیلوم[1] و پودوفیلوکس

رزین پودوفیلوم، مشتق الکلی پودوفیلوم پلتاتوم، بیشتر به عنوان ریشه مهر گیاه یا May apple معروف است. در درمان کندیلوما اکومیناتوم و سایر زگیل‌ها استفاده می‌شود. این ماده مخلوطی از پودوفیلوتوکسین، پلتاتین آلفا و بتا، دزوکسی پودوفیلوتوکسین، دهیدروپودوفیلوتوکسین و سایر ترکیبات است. در الکل، اتر، کلروفرم و ترکیب تنتوربنزوین، محلول است.

جذب جلدی رزین پودوفیلوم به خصوص در نواحی چین‌دار و کوندیلوم‌های مرطوب بزرگ، صورت می‌گیرد. در چربی‌ها محلول است و بنابراین به طور گسترده‌ای در بدن، از جمله سیستم عصبی مرکزی توزیع می‌گردد.

استفاده اصلی آن در درمان کوندیلوما اکومیناتوم است. پودوفیلوتوکسین[2] و مشتقات آن، عوامل فعال سیتوژنیک هستند که گرایش خاصی بر پروتئین‌های میکروتوبول دوک تقسیم دارد. از ایجاد طبیعی دوک جلوگیری به عمل می‌آورند و میتوزهای اپیدرم را در مرحله متافاز متوقف می‌کنند. غلظت ۲۵ درصد رزین پودوفیلوم در ترکیب تنتور بنزوین برای درمان کوندیلومااکومیناتوم توصیه می‌شود. مصرف باید تنها به بافت زگیل محدود شود تا مصرف مقادیر تام دارو محدود شود و از تغییرات برنده شدید در بافت‌های اطراف جلوگیری به عمل آید. در درمان موارد کوندیلوم‌های بزرگ، توصیه می‌شود که مصرف به بخش‌های نواحی درگیر محدود شود تا جذب سیستمیک به حداقل برسد. بیمار باید ترکیب را ۳-۲ ساعت بعد از مصرف اولیه بشوید، زیرا واکنش تحریکی متفاوت است. براساس واکنش هر یک از بیماران خاص، این دوره می‌تواند تا ۸-۶ ساعت به دنبال مصرف، ادامه یابد. اگر سه یا پنج بار مصرف منجر به بهبود واضح نشد، سایر روش‌های درمانی باید در نظر گرفته شود.

عوارض ناشی از استعمال زیاد شامل تهوع، استفراغ، تغییر در حواس، ضعف عضلانی، نوروپاتی با کاهش رفلکس‌های تاندونی، کوما و حتی مرگ است. تحریک موضعی معمول است و تماس سهوی با چشم ممکن است سبب کونژنکتیویت شدید شود. مصرف در دوران بارداری ممنوع است که به علت اثرات سیتوتوکسیک احتمالی بر جنین است.

پودوفیلوتوکسین خالص (Podofilox) به صورت محلول‌ها و ژل‌های ۰/۵ درصد (Condylox) برای مصرف به وسیله بیماران تحت درمان کوندیلوما ژنیتال، تأیید شده است. غلظت کم پودوفیلوتوکسین به وضوح از عوارض سیستمیک می‌کاهد. بیشتر مردان با زگیل‌های روی آلت ممکن است با مقادیر کمتر از ۷۰ میکرولیتر در هر ترکیب، درمان شوند. با این دوز، پودوفیلوکس به طور معمول در سرم شناسایی نمی‌شود. درمان، استعمال در دوره‌های درمانی روزی ۲ بار به مدت ۳ روز متوالی و سپس ۴ روز عدم مصرف است. اثرات جانبی موضعی شامل التهاب، بریدگی، درد سوزشی، و خارش است.

سینکاتین

پماد سینکاتین ۱۵ درصد (Vergan) داروی گیاهی است که فراکسیونی از محلول آبی برگ چای سبز یا *Camellina sinesis* است که حاوی مخلوطی از کاتکین‌هاست. پماد سینکاتین برای درمان موضعی در دستگاه تناسلی خارجی و زگیل‌های ناحیه پرینه در بیماران با سنین ۱۸ یا بیشتر مصرف می‌شود. مکانیسم عمل آن ناشناخته است. پماد سینکاتکین بایستی هر روز ۳ بار مصرف شود تا زگیل‌های ناحیه پرینه کاملاً محو شود. درمان بایستی از ۱۶ هفته تجاوز کند.

فلوئوروواوراسیل[3]

فلوئورواوراسیل آنتی‌متابولیت پیریمیدینی فلوئورینه است که مشابه اوراسیل است، یک اتم فلوئور جایگزین گروه ۵ متیل شده است. فارماکولوژی سیستمیک آن در فصل ۵۴ توضیح داده شده است. فلوئورواوراسیل به صورت موضعی برای درمان کراتوزهای آکتینیک متعدد استفاده می‌شود.

تقریباً ۶٪ دوز مصرفی موضعی، جذب می‌شود ـ که برای ایجاد اثرات سیستمیک جانبی ناکافی است. بیشتر داروی جذب شده متابولیزه می‌شود و به صورت کربن دی‌اکسید اوره و آلفا فلوروبتاآلانین، دفع می‌شود. درصد کمی نیز به صورت دست نخورده در ادرار دفع می‌شود. فلوئورواراسیل، فعالیت تیمیدیلات سنتتاز را مهار می‌کند، با ساخت DNA و به میزان کمتر RNA یا تداخل می‌کند، این اثرات بیشتر در سلول‌های به سرعت در حال تکثیر و آتیپیک رخ می‌دهد.

فلوئواوراسیل به صورت‌های متعددی حاوی غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲ و ۵ درصد موجود است. پاسخ به درمان با اریتم آغاز

1- Podophyllum resin
2- Podophyllotoxin
3- Fluorouracil

می‌شود و به صورت وزیکول، بریدگی زخم سطحی، نکروز و سرانجام اپی‌تلیال‌سازی دوباره، ادامه می‌یابد. مصرف فلوئواوراسیل باید ادامه یابد تا زمانی که واکنش التهابی به مرحله زخم و نکروز برسد. معمولاً ۴-۳ هفته طول می‌کشد که در این زمان درمان خاتمه می‌یابد. فرآیند التیام ممکن است ۲-۱ ماه بعد از قطع درمان ادامه یابد. واکنش‌های جانبی موضعی ممکن است شامل درد، خارش، احساس سوزش، حساسیت در لمس و هیپرپیگمانتاسیون باقی‌مانده بعد از التهاب باشد. تماس زیاد با نور خورشید در طول درمان ممکن است شدت واکنش را افزایش دهد که باید از آن پرهیز شود. درماتیت تماسی آلرژیک به فلوئواوراسیل گزارش شده است و مصرف آن در بیماران با افزایش حساسیت شناخته شده ممنوعیت دارد.

اینگنول مبوتات[1]

اینگنول مبوتات (پیکاتو) از گیاه یوفوربیا پپلوس مشتق شده است و اخیراً در درمان آکنه کراتوز به تأئید رسیده است. مکانیسمی که طی آن این دارو سبب مرگ سلول‌های کراتینوسیت‌ها می‌شود، ناشناخته است. در درمان آکنه کراتوز در صورت و دست بایستی ژل ۰/۰۱۵٪ از این دارو به میزان یک بار در روز به صورت ۳ روز پی در پی مصرف شود. برای درمان آکنه‌های کراتوز در ناحیه تنه را انتهای اندام‌ها بایستی ۰/۰۵ یک بار در روز و طی دو روز متوالی مصرف شود. واکنش‌های پوستی موضعی با تورم، خارش، و زیکوله شدن و احتمالاً زخم قابل انتظار است. از مواجهه دارو با چشم خودداری شود. بیماران بایستی پس از مصرف دارو دست‌های خود را به دقت شسته تا از انتقال دارو به ناحیه چشم و اطراف آن خودداری شود.

داروهای غیراستروییدی ضد التهابی

ترکیب ژل ۳٪ موضعی دیکلوفناک (Solaraze)، داروی ضد التهابی غیر استروییدی، کارایی متوسطی در درمان کراتوز آکتینیک نشان داده است. مکانیسم عمل مشخص نیست. مانند سایر NSAIDها، واکنش‌های آنافیلاکتویید ممکن است با دیکلوفناک روی دهد و باید با احتیاط در بیماران با افزایش حساسیت به آسپیرین مصرف شود (فصل ۳۶ را ببینید).

آمینولوولینیک اسیدها[2]

آمینولوولینیک اسید (ALA)، پیش‌ساز داخلی متابولیت‌های حساس‌کننده به نور پورفیرین است. زمانی که ALA خارجی از راه مصرف موضعی ترکیبات در سلول‌ها فراهم می‌شود، پروتوپورفیرین IX (PpIX) در سلول تجمع می‌یابد. هنگامی که با نوری با طول موج و انرژی مناسب تماس یابد، PpIX تجمع یافته واکنش فوتودینامیک را ایجاد می‌کند که منجر به تشکیل سوپراکسید سیتوتوکسیک و رادیکال‌های هیدروکسیل شود. کراتوزهای آکتینیک حساس‌کننده به نور با استفاده از ALA (لووالان کراستیک) و تابش نور آبی درمان فتودینامیک (BLU-U) اساس درمان فتودینامیک با ALA محسوب می‌شود.

درمان شامل مصرف محلول موضعی ۲۰٪ ALA در افراد دچار کراتوز آکتینیک و به دنبال آن تابش فتودینامیک نور آبی ۱۸-۱۴ ساعت بعد است. احساس سوزش و گزش گذرا در محل درمان در طول دوره تماس با نور رخ می‌دهد. بیماران باید از تماس با نور خورشید یا لامپ‌های روشن داخل منزل برای حداقل ۴۰ ساعت بعد مصرف ALA خودداری کنند. قرمزی، تورم و دلمه بستن کراتوز آکتینیک رخ داده و سرانجام طی ۴-۳ هفته برطرف می‌شود. درماتیت تماسی آلرژیک نسبت به متیل‌استر ممکن است رخ دهد.

■ عوامل ضد خارش

دوکسپین

کرم دوکسپین هیدروکلرید[3] موضعی ۵٪ (Zonalon) زمانی که در درمان خارش همراه با درماتیت آتوپیک یا لیکن سیمپلکس مزمن مصرف شود، ممکن است فعالیت ضد خارش بارزی ایجاد نماید. مکانیسم عمل به درستی، مشخص نیست اما احتمالاً در ارتباط با ویژگی‌های قوی آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 و H_2 در ترکیبات سه حلقه‌ای دی‌بنزوکسپین است. جذب جلدی مختلف است و ممکن است منجر به خواب‌آلودگی شدید در بعضی بیماران شود. با توجه به اثر ضد کولینرژیک دوکسپین، مصرف موضعی در بیماران با گلوکوم زاویه بسته درمان نشده یا در معرض احتباس ادرار، ممنوعیت دارد.

سطوح پلاسمایی دوکسپین، طی مصرف خوراکی و موضعی مشابه است؛ تداخلات دارویی معمول همراه با ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای است. بنابراین، مصرف مهارکننده‌های مونوآمینواکسیداز حداقل ۲ هفته قبل از شروع مصرف کرم دوکسپین، باید قطع شود. مصرف موضعی کرم باید روزی ۴ بار به مدت ۸ روز صورت پذیرد. ایمنی و کارایی مصرف مزمن ثابت

1- Ingenol mebutat
2- Aminolevulinic acid
3- Doxepin hydrochloride

نشده است. اثرات جانبی موضعی شامل سوزش و گزش قابل توجه در محل درمان است که ممکن است قطع مصرف کرم را در بعضی بیماران موجب شود. درماتیت تماسی آلرژیک به نظر می‌رسد شایع باشد و بیماران باید از نظر علایم افزایش حساسیت بررسی شوند.

پراموکسین

پراموکسین هیدروکلرید[1]، بی‌حس‌کننده موضعی است که می‌تواند به طور موقت باعث کاهش خارش ناشی از درماتوز اکزماتوز گردد. پراموکسین به صورت کرم لوسیون یا ژل ۱٪ یا در ترکیب با هیدروکورتیزون استات، موجود است. مصرف نواحی گرفتار روزی ۴-۲ مرتبه می‌تواند باعث رهایی کوتاه مدت از خارش شود. اثرات جانبی موضعی شامل سوزش و گزش گذرا است. از تماس با چشم‌ها باید جلوگیری شود.

■ عوامل ضد سبوره

عوامل ضد سبوره جدول ۴-۶۱ فرآورده‌های موضعی را در درمان درماتیت سبوره را لیست نموده است. این فرآورده‌ها کارآئی مختلفی داشته و ممکن است به درمان همزمان با سایر کورتیکوستروئیدها موضعی در موارد حاد نیز ضروری باشد.

■ عوامل زاینده مو (تریکوژنیک) و ضدرویش مو (آنتی تریکوژنیک)

ماینوکسیدیل[2]

ماینوکسیدیل موضعی (Rogaine) برای برگرداندن میناتوره‌شدن پیشرونده موهای انتهای پوست سر همراه با آلوپسی اندوژنیک مؤثر است. طاسی فوق سر بیشتر از طاسی ناحیه قدامی به درمان پاسخ می‌دهد. مکانیسم عمل ماینوکسیدیل بر فولیکول‌های مو نامشخص است. کارآزمایی‌های مصرف مزمن نشان داده که اثر ماینوکسیدیل دائمی نیست، قطع درمان باعث ریزش مو طی ۶-۴ ماه می‌شود. جذب جلدی ماینوکسیدیل بر پوست سر طبیعی، حداقل است اما اثرات سیستمیک احتمالی بر فشارخون (فصل ۱۱ را ببینید) باید در بیماران با بیماری قلبی، بررسی شود.

جدول ۴-۶۱ عوامل ضد سبوره

جز فعال	نام تجاری معمول
کف بتامتازون والرات	Luxiq
شامپو کلروکسین	Capitrol
شامپو کول تار	Ionil-T, Pentrax, Theraplex-T, T Cell
شامپوفلوسینولون استنویید	FS shampoo
شامپو و ژل کتوکونازول	Xolegel, Nizoral
شامپو سلنیوم سولفاید	Selsun, Exsel
شامپو روی پیریتیون	DHS-Zinc, Theraplex-2

فیناسترید[3]

فیناسترید (Propecia)، مهارکننده ۵ آلفا ردوکتاز است که تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون را مهار می‌کند (فصل ۴۰ را ببینید). آندروژن، مسئول آلوپسی آندروژنیک در مردان با مستعد ژنتیکی است. فیناسترید خوراکی (1mg/d) رشد مو را تسریع می‌کند و از ریزش بیشتر مو با نسبت واضحی در مردان با آلوپسی آندروژنیک، جلوگیری می‌کند. درمان حداقل ۶-۳ ماه ضروری است، تا افزایش رشد مو یا جلوگیری از ریزش بیشتر دیده شود. ادامه درمان با فیناسترید، برای تداوم فواید ضروری است. اثرات جانبی گزارش شده شامل کاهش لیبیدو، اختلالات انزال و نعوظ است که در بیشتر مردان تحت درمان دیده می‌شود و در همه مردانی که مصرف را قطع کرده‌اند، رفع می‌شود.

اطلاعاتی در راستای حمایت مصرف فیناسترید در زنان با آلوپسی آندروژنیک موجود نیست. زنان باردار نباید در تماس با فیناسترید، (خواه مصرف آن و یا تماس با قطعات خرد شده قرص)، قرار گیرند زیرا خطر هیپوسپادیاس در جنین مذکر وجود دارد.

بیماتوپروست

بیماتوپروست (Latisse) یک آنالوگ پروستاگلاندینی است که به‌صورت محلول‌های چشمی ۰/۰۳ درصد جهت درمان هیپوتریکوز در مژه‌های چشم استفاده می‌شود. مکانیسم اثر آن ناشناخته است. درمان شامل مصرف شبانه دارو بر روی پوست

1- Pramoxine hydrochloride
2- Minoxidil
3- Finasteride

قسمت فوقانی پلک‌ها و لبه قاعده‌ای مژه‌ها می‌باشد. لنزهای تماسی بایستی پیش از مصرف بیماتوپروست برداشته شوند. اثرات جانبی آن شامل خارش، پرخونی کونجوکتیویت، پیگمنتاسیون پوست و اریتم پلک‌ها می‌باشد. اگرچه تیرگی در عنبیه گزارش نشده است اما افزایش پیگمنتاسیون قهوه‌ای که احتمالاً به‌صورت دائمی هم خواهد ماند، افزایش می‌یابد. این افزایش پیگمنتاسیون در شرایطی پیش می‌آید که محلول‌های چشمی به داخل چشم ریخته شود.

افلورنیتین[1]

افلورنیتین (Voniqa) مهارکننده غیرقابل برگشت ارنی‌تین دکربوکسیلاز است که مرحله محدودکننده سرعت در بیوسنتز پلی‌آمین‌ها را کاتالیز می‌کند. پلی‌آمین‌ها جهت تقسیم و تمایز سلول مورد نیاز هستند و مهار ارنیتین دکربوکسیلاز، سرعت رشد مو را تحت تأثیر قرار می‌دهد. افلورنیتین موضعی به نظر در کاهش رشد موی صورت در تقریباً ۳۰ درصد زنانی که روزی ۲ بار به مدت ۶ ماه تحت درمان بودند، مؤثر بوده است. دیده شده که رشد مو ۸ هفته پس از قطع درمان به سطوح قبل از درمان برگشته است. اثرات جانبی موضعی شامل گزش، سوزش و فولیکولیت است.

■ عوامل موردمصرف در ملانوما مهارکننده‌های BRAF: و مورافنیب، دابرانتیب و ترامتینیب

مهارکننده‌های BRAF و در درمان ملانومای متاستاتیک و غیر قابل تشخیص با موتاسیون BRAF که توسط تست‌های قابل تأیید FDA تشخیص دده می‌شود، به تأیید رسیده است. این عوامل در فرم موشی ملانومای BRAF تأیید نشده است و مورافنیب[2] (زلبوراف) و دابرافنیب[3] (تافینالار) مهارکننده‌های کیناز موتاسیون V600E است. و مورافنیب و دابرافینیب خطر بدخیمی پوستی اولیه شامل کارسینومای سلول‌های پوستی کراتوکانتوما و ملانومای اولیه را کاهش می‌دهد. ترامتینیب با خطر بروز همراه کاردیومیوپاتی همراه است. تمام مهارکننده‌های BRAF با واکنش ازدیاد حساسیت نظیر واکنش‌های پوستی شدید و مشکلات چشمی همراه است.

اپیلیموماب[4]

اپیلیموماب (Yervoy) آنتی‌بادی مسدود کننده آنتی‌ژن ۴ لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLA-4) است که در درمان ملانومای متاستاتیک و غیر قابل ارزیابی تأئید شده است. اپیلیموماب توسط پاسخ‌های ایمنی ضد توموری وابسته به سلول‌های T اثر می‌گذارد (فصل ۵۵ را ببینید) مصرف آن می‌تواند سبب واکنش‌های با وابسته ایمنی شدید و کشنده، ناشی از تکثیر و فعالسازی سلول‌های T همراه باشد. اصلی‌ترین عارضه جانبی آن انتروکولیت، هپاتیت، درماتیت، نوروپاتی، آندوکرینوپاتی است.

اینترفرون پگیلاته

اینترفرون آلفا -۲ و پگیلاته (sylatron) اخیراً توسط FDA جهت درمان ملانومای مرحله گره مثبت III به تأئید رسیده است. تأثیرگذاری اینترفرون پگیلاته در مصرف یک هفته‌ای نسبت به رژیم‌های اینترمرون با دوز بالاتر از استاندارد هنوز به تأئید نرسیده است. FDA مصرف اینترفرون پگیلاته را به جای اینترفرون استاندارد هنوز تأئید نکرده است. کارآزمایی‌های بالینی جهت درمان با اینترفرون مطلوب در درمان ملانومای مرحله III در حال بررسی و انجام است.

■ سایر عوامل ضد نئوپلاسم

آلی‌ترتینویین[5] (Pantetine)، محصول موضعی از ۹ سیس رتینوییک اسید است که برای درمان ضایعات جلدی بیماران سارکوم کاپوسی مرتبط با AIDS، تأیید شده است. واکنش‌های موضعی شامل اریتم شدید، ادم و ایجاد وزیکول است که قطع درمان را ضروری می‌سازد. بیماران نباید به صورت همزمان از محصولات حاوی DEET استفاده کنند (جزء شایع محصولات دورکننده حشرات).

بگزراتون[6] (Targretin) عضوی از زیر مجموعه رتینوییدها است که به‌طور انتخابی به زیر گروه‌های گیرنده X رتینویید متصل و آنها را فعال می‌کند. به دو صورت خوراکی و لوسیون موجود است و به صورت ژل موضعی برای درمان لنفوم سلول T پوستی، موجود است. تراتوژنیسیتی یک خطر واضح درمان

1- Eflornithine
2- VEMURAFINIB
3- DABRAFINIB
4- Ipilimumab.
5- Alitretinoin
6- Bexarotene

جدول ۵-۶۱ داروهای متفرقه و شرایط پوستی که در آنها مصرف می‌شوند

دارو یا گروه	شرایط
الترتینیون	سارکوم کاپوسی مرتبط با AIDS
آنتی‌هیستامین‌ها	خارش (با هر علت)، کهیر
ضدمالاریاها	لوپوس اریتماتوز، حساسیت به نور
ضد متابولیت‌ها	پسوریازیس، پمفیگوس، پمفیگویید
بکاپلرمین	زخم‌های نوروپاتیک دیابت
بلیموماب	لوپوس اریتماتوس سیستمیک
بگزاروتن	لنفوم سلول T جلدی
کاپسایسین	نورالژی ناشی از هرپس
کورتیکواستروییدها	پمفیگوس، پمفیگویید، لوپوس اریتماتوز درماتیت تماسی آلرژیک و سایر درماتوزهای مشخص
سیکلوسپورین	پسوریازیس
دابرافنیب	ملانوما
داپسون	درماتیت هرپتی‌فورم، پمفیگوس، پمفیگویید و لوپوس اریتماتوی تاولی erythema elevatum diutinum
دنی‌لوکین دیفتیتوکس	لنفوم سلول T جلدی
دروسپیرنون/ اتینیل استرادیول	آکنه زنانه متوسط
ایپلیموماب	ملانوما
ژل مکلورتامین	لنفومای پوستی سلول‌های T
میکوفنولات موفتیل	بیماری تاولی
اینترفرون آلفا -2b پگیلاته	ملانوما
رومی‌دپسین	لنفومای سلول‌های T جلدی
تالیدومید	اریتم ندوزوم لپروسوم
ترامتینیب	ملانوما
ومورافینیب	ملانوما
ورینوستات	لنفوم سلول T پوستی

سیستمیک و موضعی با بگزاروتن است، و زنان با قابلیت باروری باید از بارداری در طول درمان و حداقل یک ماه بعد از قطع درمان، خودداری کنند. بگزاروتن ممکن است سطح تری‌گلیسریدها و کلسترول را افزایش دهد؛ بنابراین، سطوح چربی در طی درمان باید پایش شوند.

وسیمودگیب[1] (Erivedge) اولین مهارکننده مسیر hedgehog بوده که در درمان خوراکی کارسینومای سلول‌های بازال متاستاتیک یا کارسینومای پیشرفته سلول‌های بازال و در بیماران بالغ و افرادی که کاندید جراحی یا رادیوتراپی نیستند استفاده می‌شود. دوز توصیه شده برای وسیمودگیب ۱۵۰ میلی‌گرم بصورت خوراکی است. اصلی‌ترین عارضه جانبی شامل آلوپسی، خستگی، اسپاسم عضلانی، ageusia, dysgeusia می‌باشد. این دارو در سندرم nevus ناشی از سلول‌های بازال مؤثر است.

پاسخ مطالعه مورد

درمان ابتدایی شامل استفاده دو بار در روز از کورتیکوستروئیدهای موضعی با قدرت متوسط در ترکیب با کلسی‌پوترین موضعی یا کلسی‌تریول یک بار در روز می‌باشد که پسوریازیس لوکالیزه این بیمار را به اندازه کافی کنترل می‌کند. شامپو کول‌تار باید برای پسوریازیس سر وی شروع شده و شب‌ها از محلول کورتیکوستروئید برای پلاک‌های سرکش وی استفاده شود.

1- Vesimodegib

فصل

۶۲ داروهای کاربردی در درمان بیماری‌های دستگاه گوارش

مطالعه مورد

خانمی ۲۱ ساله برای بحث راجع به انتخاب‌های درمانی برای بیماری کرون، همراه والدینش می‌آید. دو سال پیش بیماری کرون وی تشخیص داده شده و براساس کولونوسکوپی و رادیوگرافی، بیماری ایلئوم ترمینال و کولون پروگزیمال وی را درگیر کرده است. وی ابتدا با مسالامین و بودزوناید درمان شد که پاسخ خوبی داشت ولی در طی دو ماه گذشته، عود علایم داشته است. او خستگی، دردهای کرامپی شکم و اسهال غیرخونی تا ۱۰ بار در روز را تجربه می‌کند و ۱۵ پوند (نزدیک به ۶/۸kg) کاهش وزن داشته است. او سابقه طبی یا جراحی دیگری ندارد. داروهای فعلی او مسالامین ۲/۴g/d و بودزوناید ۹mg/d می‌باشند. او لاغر و خسته به نظر می‌رسد. معاینه شکم بیانگر تندرنس بدون گاردینگ در ربع تحتانی راست می‌باشد؛ توده‌ای لمس نمی‌شود. در معاینه پری‌آنال، تندرنس، فیسور (شقاق) یا فیستولی وجود ندارد. اطلاعات آزمایشگاهی وی برای آنمی و پروتئین واکنشی C (CRP) قابل ذکر است. انتخاب‌ها برای کنترل فوری علایم و بیماری وی چه هستند؟ انتخاب‌های درمان درازمدت کدامند؟

مقدمه

بسیاری از گروه‌های دارویی بحث شده در هر جایی از این کتاب، اثرات مهمی در درمان بیماری‌های دستگاه گوارش و سایر اعضاء دارند. سایر گروه‌های داروهایی استفاده شده، تقریباً به طور انحصاری در بیماری روده مؤثر هستند، این داروها در ادامهٔ مطلب براساس کاربرد درمانی‌شان بحث شده‌اند.

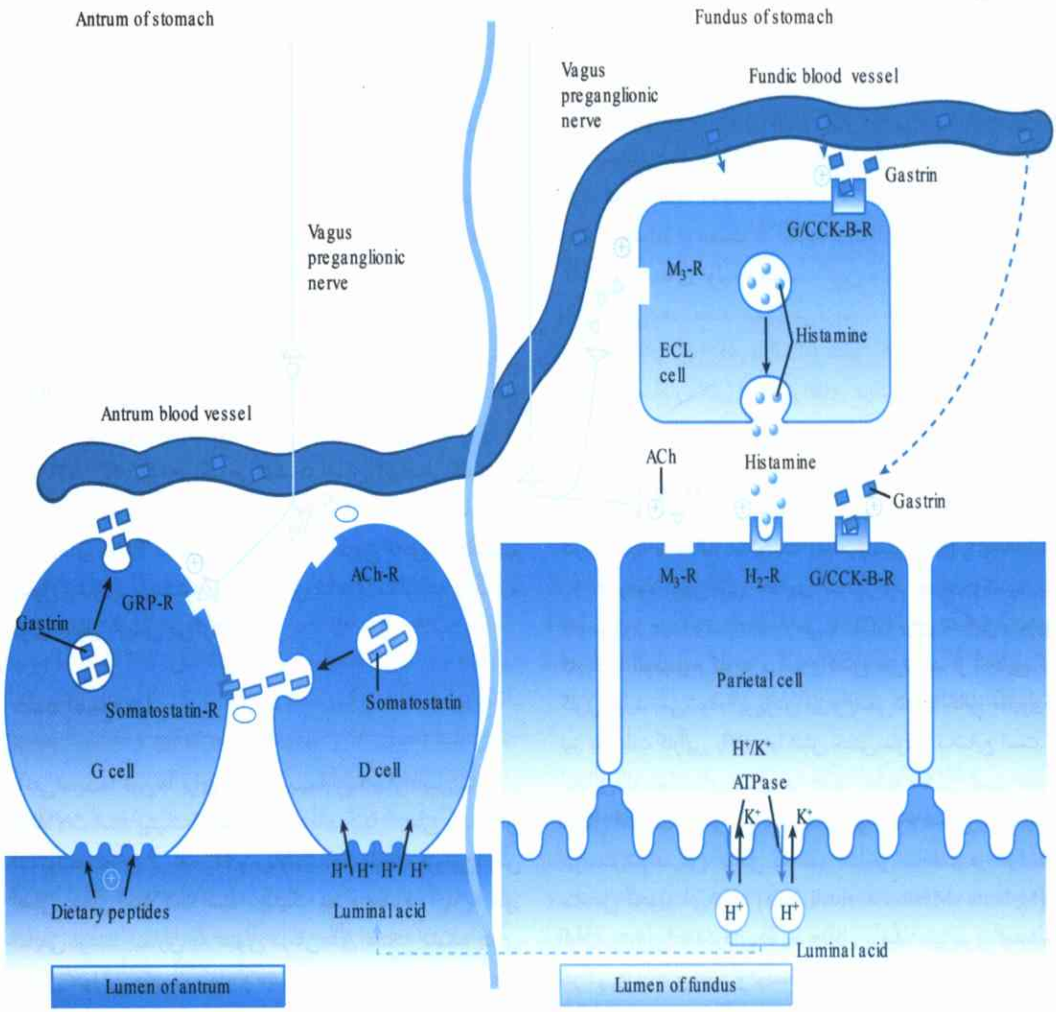
■ داروهای کاربردی در بیماری‌های اسید ـ پپتیک

بیماری‌های اسید پپتیک شامل وازنش معده به مری، زخم پپتیک (معده و دئودنوم)، و آسیب مخاطی مرتبط با استرس می‌باشد. در تمام این شرایط، بریدگی یا زخم‌های مخاطی هنگامی ایجاد می‌شود که اثرات سوزاننده عوامل مهاجم (اسید، پپسین، صفرا) بر عوامل دفاعی مخاط دستگاه گوارش (ترشح موکوس و بی‌کربنات، پروستاگلاندین، جریان خون و فرآیند بازسازی و ترمیم بعد از آسیب سلولی) غلبه کند. بیش از ۹۰ درصد از زخم‌های پپتیک به وسیله عفونت با باکتری هلیکوباکترپیلوری یا به وسیله مصرف NSAID ایجاد می‌شوند. داروهای کاربردی در درمان اختلالات اسید ـ پپتیک را می‌توان در ۲ دسته طبقه‌بندی نمود: عواملی که اسیدیته داخل معده را کاهش می‌دهند، و عواملی که دفاع مخاطی را بهبود می‌بخشند.

عواملی که اسیدیته داخل معده را کاهش می‌دهند

فیزیولوژی ترشح اسید

سلول جداری حاوی گیرنده گاسترین (CCK-B)، هیستامین (H_2) و استیل کولین (موسکارینی، M_3) است (شکل ۱-۶۲). زمانی که استیل کولین (از اعصاب پس عقده‌ای واگ) یا گاسترین



شکل ۱-۶۲. مدل شماتیک برای کنترل فیزیولوژیک ترشح یون هیدروژن (اسید) به وسیلهٔ سلول‌های پاریتال غدد فوندوس معده. سلول‌های پاریتال با گاسترین (عمل بر گیرنده گاسترین /CCK-B)، استیل‌کولین (گیرنده M_3)، و هیستامین (گیرنده H_2) برای ترشح اسید (H^+) تحریک می‌شوند. اسید توسط پمپ پروتون H^+ ، K^+ ATPase در سرتاسر غشاء کانالیکولر سلول پاریتال، به داخل لومن معده ترشح می‌شود. گاسترین توسط سلول‌های G آنتر در پاسخ به پپتیدهای تغذیه‌ای اینترالومینال، به داخل عروق خونی ترشح می‌شود. در داخل جسم معده، گاسترین از عروق خونی به بافت زیرمخاطی غدد فوندوس، جایی که به گیرنده‌های گاسترین ـ CCKB سلول‌های پاریتال و سلول‌های شبه‌انتروکرومافین (ECL) متصل می‌شود، عبور می‌کند. عصب واگ نورون‌های پست‌گانگلیونیک سیستم عصبی آنتریک را برای آزادسازی استیل‌کولین، که به گیرنده‌های M_3 سلول‌های پاریتال و سلول‌های ECL متصل می‌شود، تحریک می‌کنند. تحریک سلول‌های ECL با گاسترین (گیرنده CCK-B) با استیل‌کولین (گیرنده M_3) آزادسازی هیستامین را تحریک می‌کند. در داخل آنتر معده، تحریک واگ نورون‌های انتریک پست‌گانگلیونیک آزادسازی گاسترین را مستقیماً با تحریک سلول‌های G آنتر (از طریق پپتید آزادکننده گاسترین، GRP) و غیرمستقیم با مهار ترشح سوماتوستاتین از سلول‌های D آنتر، افزایش می‌دهد. ترشح اسید سرانجام باید متوقف شود. سلول‌های D آنتر، برای آزادسازی سوماتوستاتین، به وسیله افزایش غلظت H^+ اینترالومینال و به وسیله CCK که در پاسخ به پروتئین‌ها و چربی‌ها توسط سلول‌های I دوازدهه به داخل جریان خون آزاد می‌شود، تحریک می‌شوند (نشان داده شده است). اتصال سوماتوستاتین به گیرنده‌های گیرنده‌ها بر سلول‌های G آنتر مجاور، آزادسازی بیشتر گاسترین را مهار می‌کند. ATPase= پمپ پروتون H^+,K^+ ATPase، CCK= کوله‌سیتوکینین، M_3= گیرنده‌های موسکارینی.

آزادشده از سلول‌های G آنتروم به داخل خون به گیرنده‌های سلول جداری متصل می‌شوند، سبب افزایش کلسیم سیتوزولی می‌شود که به نوبه خود پروتئین‌های کینازی را تحریک می‌کند که آنها نیز ترشح اسید از H^+/K^+ ATPase (پمپ پروتون) در سطح کانالیکولار را تحریک می‌کنند.

در فاصله نزدیک به سلول‌های جداری، سلول‌های اندوکرین به نام **سلول‌های شبه انتروکرومافین (ECL)** قرار دارند. سلول‌های ECL برای گاسترین و استیل کولین گیرنده دارند که رهاسازی هیستامین را تحریک می‌کنند. هیستامین به گیرنده H_2 در سلول‌های جداری متصل می‌شود، منجر به فعالیت آدنیلیل سیکلاز می‌شود که cAMP داخل سلولی را افزایش می‌دهد. cAMP پروتئین کینازها را فعال می‌کند که ترشح اسید را با H^+/K^+ ATPase تحریک می‌کنند. در انسان، اثر اصلی گاسترین بر ترشح اسید بیشتر به طور غیرمستقیم با آزادسازی هیستامین از سلول‌های ECL میانجی می‌شود تا از طریق تحریک مستقیم سلول جداری. برعکس، استیل‌کولین باعث تحریک مستقیم قوی سلول پاریتال می‌گردد.

ضد اسیدها

آنتی‌اسیدها قرن‌ها برای درمان بیماران دچار دیس‌پپسی و اختلالات اسید پپتیک استفاده می‌شده‌اند. آنها تا زمان پدیدآمدن آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 و مهارکننده‌های پمپ پروتون، رکن اصلی درمان اختلالات اسید ـ پپتیک بود و مصرف آنها به طور شایعی توسط بیماران به عنوان درمان‌های نسخه نشده برای درمان سوزش موقت سردل و دیس‌پپسی، ادامه یافت.

آنتی‌اسیدها، بازهای ضعیفی هستند که با اسید هیدروکلریک معده واکنش داده و نمک و آب تشکیل دهند. مکانیسم اصلی عمل آنها، کاهش اسیدیته داخل معده است. بعد از مصرف غذا، حدود ۴۵mEq/L اسید هیدروکلریک ترشح می‌شود. تک دوز ۱۵۶mEq از آنتی‌اسیدها، یک ساعت بعد از غذا، به طور مؤثری اسید معده را تا ۲ ساعت خنثی می‌کند. با این وجود، ظرفیت خنثی‌سازی اسید در میان ترکیبات مختلف آنتی‌اسیدها بسیار متغیر است که وابسته به سرعت انحلال (قرص در مقابل مایع)، حلالیت در آب، سرعت واکنش با اسید و سرعت تخلیه معده می‌باشد.

سدیم بی‌کربنات (مانند بیکینگ پودر، Alka seltzer) به سرعت با اسید هیدروکلریک (HCL) واکنش می‌دهد و سدیم کلرید و کربن دی‌اکسید تولید می‌کنند. تشکیل دی‌اکسیدکربن منجر به اتساع معده و آروغ زدن می‌شود. بازهای واکنش نداده به سرعت جذب می‌شوند، زمانی که با دوز بالا استفاده شوند یا در بیماران دچار نارسایی کلیه تجویز شوند، منجر به آلکالوز متابولیک می‌شوند. جذب سدیم کلرید ممکن است احتباس مایع را در بیماران دچار نارسایی قلبی، افزایش فشارخون و عدم کارآیی کلیه، تشدید کند. **کلسیم کربنات** (مانند Tums, Os-Cal) کمتر محلول هستند و نسبت به سدیم بی‌کربنات، بسیار آهسته‌تر با HCL در راستای تولید دی‌اکسیدکربن و کلسیم کلرید ($CaCl_2$) واکنش می‌دهد. مانند سدیم بی‌کربنات، کلسیم کربنات ممکن است منجر به آروغ‌زدن یا آلکالوز متابولیک شود. کلسیم کربنات برای تعداد زیادی از کاربردهای دیگر به غیر از خواص آنتی‌اسیدی نیز استفاده می‌شود (فصل ۴۲ را ببینید). دوزهای بیش از حد سدیم بی‌کربنات یا کلسیم کربنات به همراه محصولات لبنی حاوی کلسیم، می‌توانند هیپرکلسمی، عدم کارآیی کلیه و آلکالوز متابولیک (سندرم شیر ـ قلیا) را ایجاد کنند.

فرمولاسیون‌های حاوی **منیزیوم هیدروکسید** یا **آلومینیوم هیدروکسید** به آرامی با HCL برای تشکیل منیزیوم کلرید یا آلومینیوم کلرید و آب واکنش می‌دهند. از آنجایی که گازی تولید نمی‌شود، آروغ‌زدن نیز رخ نمی‌دهد. آلکالوز متابولیک نیز به علت کارآیی بالای واکنش خنثی‌سازی، ناشایع است. از آنجایی که نمک‌های منیزیوم جذب شده، ممکن است سبب اسهال اسموتیک شوند و نمک‌های آلومینیوم ممکن است سبب یبوست شوند، این عوامل به طور شایعی با هم در ترکیبات مناسبی تجویز می‌شوند (مانند Mylanta ،Maalox ،Gelusil) تا اثرات بر روی عملکرد روده به حداقل برسد. منیزیم و آلومینیوم هر دو جذب می‌شوند و توسط کلیه دفع می‌شوند. علاوه بر این، بیماران دچار عدم کارآیی کلیه نباید این عوامل را طولانی مدت مصرف کنند.

تمام آنتی‌اسیدها ممکن است جذب سایر داروها را با اتصال به دارو (کاهش جذب آن) تحت تأثیر قرار دهند یا با افزایش pH داخل معده منجر به تغییر میزان حلالیت یا عدم حلالیت دارو شوند (به خصوص داروهای قلیایی یا اسیدی ضعیف). بنابراین، آنتی‌اسیدها را نباید ظرف ۲ ساعت بعد از دوزهای تتراسایکلین، فلوروکینولون‌ها، ایتراکونازول و آهن مصرف کرد.

آنتاگونیست‌های گیرنده H_2

از زمان معرفی آنها در دهه ۱۹۷۰ تا اوایل دهه ۱۹۹۰، آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 (معمولاً مسدودکننده H_2 خوانده

جدول ۱-۶۲ مقایسه بالینی مسدودکننده‌های گیرنده H_2

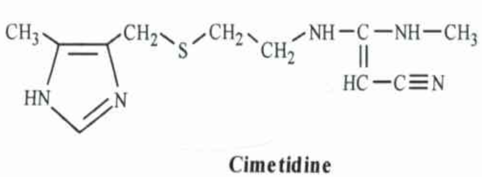
دارو	قدرت نسبی	دوز لازم برای رسیدن به بیش از ۵۰ درصد مهار اسید برای ۱۰ ساعت	دوز معمول برای زخم دوازدهه یا زخم معده حاد	دوز معمول برای GERD	دوز معمول برای پیشگیری از خونریزی ناشی از استرس
سایمتیدین	۱	۴۰۰-۸۰۰mg	۸۰۰mg شب یا ۴۰۰mg دو بار	۸۰۰mg دو بار	انفوزیون مداوم ۵۰mg/h انفوزیون مداوم
رانیتیدین	۴-۱۰	۱۵۰mg	۳۰۰ شب یا ۱۵۰ دو بار	۱۵۰mg دو بار	۶/۲۵mg/h یا داخل وریدی ۵۰mg هر ۶-۸ ساعت
نیزاتیدین	۴-۱۰	۱۵۰mg	۳۰۰mg شب یا ۱۵۰mg دو بار	۱۵۰mg دو بار	موجود نیست
فاموتیدین	۲۰-۵۰	۲۰mg	۴۰mg شب یا ۲۰mg دو بار	۲۰mg دو بار	داخل وریدی ۲۰mg هر ۱۲ ساعت

HS، زمان خواب

می‌شوند) شایع‌ترین داروی نسخه شده در جهان بوده‌اند (مصرف بالینی را ببینید). با شناخت نقش هلیکوباکترپیلوری در بیماری زخم (که ممکن است با درمان ضد باکتریایی مناسب درمان شود) و پدید آمدن مهارکننده‌های پمپ پروتون، مصرف مسدودکننده‌های H_2 به وضوح کاهش یافت.

شیمی و فارماکوکینتیک

چهار آنتاگونیست H_2 برای مصرف بالینی وجود دارد: سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین. هر چهار عامل از روده به سرعت جذب می‌شوند. سایمتیدین، رانیتیدین و فاموتیدین تحت متابولیسم کبدی گذر اول به فراهمی‌زیستی تقریباً ۵۰ درصد می‌رسند. نیزاتیدین متابولیسم گذر اول کمی دارد. نیمه عمرهای سرمی هر چهار عامل در حدود ۱/۱ تا ۴ ساعت است؛ با این وجود، طول مدت اثر بستگی به دوز مصرفی دارد (جدول ۱-۶۲). آنتاگونیست‌های H_2 با ترکیبی از متابولیسم کبدی، فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی کلیوی، پاک‌سازی می‌شوند. کاهش دوز در بیماران با عدم کارآمدی کلیوی متوسط تا شدید (و احتمالاً بیماری کبدی شدید) لازم است. در افراد بزرگسال، تا ۵۰ درصد در کلیرانس دارو کاهش وجود دارد به همین ترتیب کاهشی واضح در حجم توزیع متصور می‌باشد.



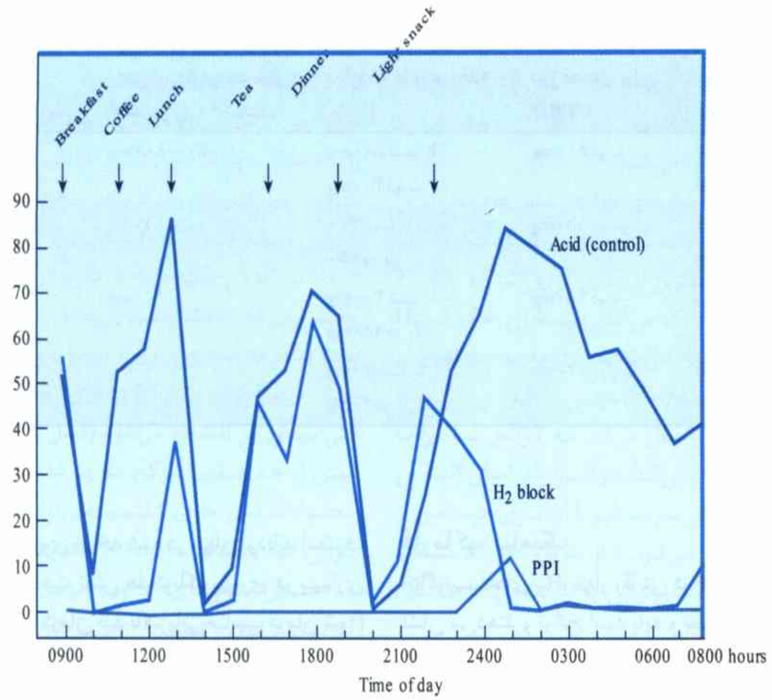
Cimetidine

فارماکودینامیک

آنتاگونیست‌های H_2، مهار رقابتی در گیرنده H_2 سلول جداری را نشان می‌دهند و ترشح اسید پایه و بعد از غذا را به صورت خطی وابسته به دوز، تضعیف می‌کنند (شکل ۲-۶۲). آنها بسیار انتخابی هستند و گیرنده‌های H_1 یا H_3 را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند (فصل ۱۶ را ببینید). حجم ترشح و غلظت پپسین معدی نیز کاهش می‌یابد.

آنتاگونیست‌های H_2 ترشح اسید تحریک شده با هیستامین، گاسترین و عوامل مقلد کولین را از طریق ۲ مکانیسم، کاهش می‌دهند. ابتدا، هیستامین آزاد شده از سلول‌های ECL با تحریک گاسترین یا عصب واگ، با اتصال به گیرنده H_2 سلول جداری مهار می‌شود. دوم، تحریک مستقیم سلول جداری به وسیله گاسترین یا گاسترین‌که در کاهش ترشح اسید در حضور بلوک گیرنده H_2 تأثیرگذار است.

قدرت این چهار آنتاگونیست گیرنده H_2 در محدوده ۵۰ برابر متغیر است (جدول ۱-۶۲). زمانی که با دوزهای معمولی تجویز می‌شوند، همه آنتاگونیست‌های H_2، ۷۰-۶۰ درصد از کل ترشح ۲۴ ساعت اسید را مهار می‌کنند. آنتاگونیست‌های H_2، به خصوص در مهار ترشح شبانه اسید مؤثرند (که بسیار به هیستامین وابسته است)، اما اثر متعادل‌تر بر ترشح اسید وابسته به غذا دارد (با گاسترین و استیل کولین و هیستامین تحریک می‌شوند). در نتیجه، pH داخل معده شبانه و ناشتا تا ۵-۴ بالا می‌رود اما اثر بر pH روزانه و تحریک شده با غذا، کمتر است. دوزهای پیشنهادی، بیش از ۵۰ درصد مهار اسیدی طی ۱۰ ساعت را حفظ می‌کنند، همچنین، این داروها معمولاً روزی ۲ بار



شکل ۲-۶۲. میانگین اسیدیته ۲۴ ساعته داخل معده قبل درمان (سیاه) و ۱ ماه بعد از درمان با یکی از موارد زیر: رانیتیدین ۱۵۰mg روزی ۲ بار (رنگ روشن، مهار H_2)، امپرازول ۲۰mg روزی یک بار (رنگ تیره، PPI) توجه کنید که آنتاگونیست گیرنده H_2 اثر واضحی بر ترشح شبانه اسید دارد اما تنها اثر متوسطی بر ترشح با واسطه غذا دارد PPIها به وضوح ترشح اسید با واسطه غذا و شبانه را تضعیف می‌کنند.

تجویز می‌شوند. با دوزهای موجود برای مصارف داروهای بدون نسخه طول مدت اثر مهار اسید کمتر از ۶ ساعت است.

کاربردهای بالینی

آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 همچنان نسخه می‌شوند. اما در اکثر مصارف بالینی مهارکننده‌های پمپ پروتون جایگزین آنتاگونیست‌های H_2 (ادامه مطلب را ببینید). گرچه، فرآورده‌های بدون نسخه آنتاگونیست H_2، مکرراً توسط مردم مورد استفاده قرار می‌گیرند.

۱. بیماری ریفلاکس معده به مری[1] (GERD) ــ بیماران با سوزش سردل و سوءهاضمه با تناوب کم (کمتر از ۳ بار در هفته)، ممکن است آنتی‌اسید یا آنتاگونیست‌های H_2 به صورت متناوب دریافت کنند. از آنجایی که آنتی‌اسیدها منجر به خنثی‌سازی سریع اسید می‌شوند، آنها سریع‌تر علایم را نسبت به درد کاهش می‌دهند. با این وجود، اثر آنتی‌اسیدها کوتاه مدت (۲-۱ ساعت) است، در مقایسه با آنتاگونیست‌های H_2 که ۱۰-۶ ساعت است. آنتاگونیست‌های H_2 ممکن است به صورت پروفیلاکتیک قبل از غذا جهت کاهش احتمال سوزش سردل مصرف شوند. سوزش سردل با مصرف روزی دو بار آنتاگونیست‌های H_2 (جدول ۱-۶۲) یا مهارکننده‌های پمپ پروتون، بهتر درمان می‌شود (جدول ۱-۶۲). در بیماران با ازوفاژیت سایشی[2] (تقریباً ۵۰ درصد از بیماران GERD)، میزان بهبود بیماران با آنتاگونیست‌های H_2 کمتر از ۵۰ درصد می‌باشد لذا مهارکننده‌های پمپ پروتون به دلیل برتری‌شان در مهار اسید ترجیح داده می‌شوند.

۲. بیماری زخم پپتیک ــ مهارکننده‌های پمپ پروتون به طور وسیعی جایگزین آنتاگونیست‌های H_2 در درمان بیماری زخم پپتیک حاد شده‌اند. با این حال، آنتاگونیست‌های H_2 هنوز هم

1- Gastroesophageal reflux disease
2- Erosive esophagitis

به‌کار برده می‌شوند. مهار شبانه اسید با آنتاگونیست‌های H_2، منجر به بهبود مؤثر زخم اکثر بیماران دچار زخم‌های معدی و دئودنوم بی‌عارضه شده است. علاوه بر این، تمام عوامل روزی یک بار در زمان خواب تجویز می‌شوند که منجر به سرعت میزان بهبود زخم بیشتر از ۹۰-۸۰ درصد بعد از ۸-۶ هفته درمان می‌شود. برای بیماران با اولسرهای ایجاد شده با آسپیرین یا دیگر NSAIDها، این داروها باید قطع شوند. علیرغم ایجاد اولسر، اگر NSAID به دلایل بالینی باید ادامه یابد، یک مهارکننده پمپ پروتون باید بجای آنتاگونیست H_2 جایگزین گردد تا التیام قابل اعتماد بیشتری وجود داشته باشد. برای بیماران دچار زخم‌های پپتیک حاد ناشی از هلیکوباکتر پیلوری، آنتاگونیست‌های H_2 نقش درمانی واضحی ندارند. H. pylori باید با یک دوره درمانی ۱۰ تا ۱۴ روزه شامل یک مهارکننده پمپ پروتون و دو آنتی‌بیوتیک، درمان شود (ادامه مطلب را ببینید).

۳. سوءهاضمه بدون زخم ــ آنتاگونیست‌های H_2 به طور معمول به صورت داروهای بدون نسخه و داروهای تجویز شده برای درمان سوءهاضمه متناوب که ناشی از زخم پپتیک نباشد، مصرف می‌شوند. با این وجود، سود آنها در مقایسه با مصرف دارونما به طور متقاعدکننده‌ای اثبات نشده است.

۴. پیشگیری از خونریزی ناشی از گاستریت مرتبط با استرس ــ در ۱ تا ۵٪ بیماران به شدت ناخوش، خونریزی مهم بالینی از اروزیون‌های گوارشی فوقانی یا اولسرها به عنوان نتیجه‌ای از مکانیسم‌های دفاعی مخاطی آسیب دیده با خونرسانی ضعیف، دیده می‌شود. گرچه اکثر بیماران به شدت ناخوش ترشح اسید طبیعی یا کاهش یافته دارند، اما مطالعات فراوانی نشان داده‌اند که عواملی که pH داخل معده را افزایش می‌دهند (آنتاگونیست‌های H_2 یا مهارکننده‌های پمپ پروتون) شیوع خونریزی قابل توجه بالینی را کاهش می‌دهند. گرچه عامل مطلوب در این زمان نامشخص است. در بیماران بدون لوله بینی روده‌ای یا با ایلئوس قابل ملاحظه، آنتاگونیست‌های H_2 داخل وریدی به دلیل کارایی ثابت شده و هزینه کمتر، نسبت به مهارکننده‌های پمپ پروتون داخل وریدی، ارجحیت دارند. انفوزیون مداوم آنتاگونیست‌های H_2 بیشتر به انفوزیون یکجا برتری دارند، زیرا افزایش pH داخل معدی ثابت و پایدارتری ایجاد می‌کنند.

عوارض جانبی

آنتاگونیست‌های H_2 داروهای بسیار ایمنی هستند. اثرات نامطلوب در کمتر از ۳ درصد بیماران رخ می‌دهد که شامل اسهال، سردرد، خستگی، میالژی و یبوست است. برخی مطالعات پیشنهاد می‌کنند که آنتاگونیست‌های H_2 داخل وریدی (یا مهارکننده‌های پمپ پروتون) ممکن است خطر پنومونی بیمارستانی را در بیماران به شدت ناخوش، افزایش دهند.

تغییرات وضعیت ذهنی (گیجی، توهم، برآشفتگی) ممکن است با تجویز داخل وریدی آنتاگونیست‌های H_2 به خصوص در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه که مسن هستند و یا دچار نارسایی کلیوی یا کبدی هستند، رخ بدهد. این اتفاقات احتمالاً با سایمتیدین شایع‌تر است. تغییرات شرایط ذهنی به ندرت در بیماران سرپایی رخ می‌دهد.

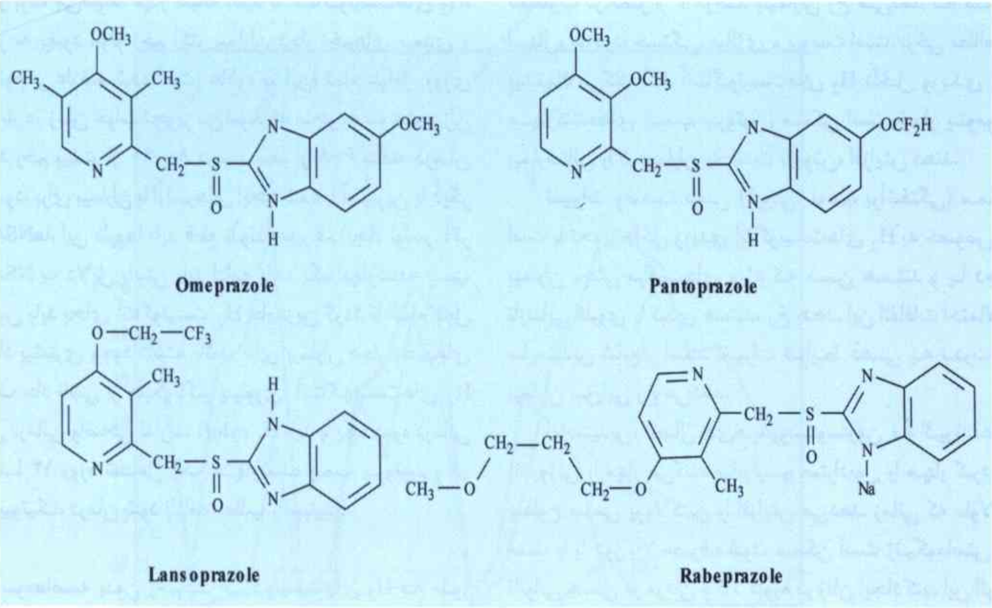
سایمتیدین، اتصال دی‌هیدروتستوسترون به گیرنده‌های آندروژنی را مهار می‌کند، متابولیسم استرادیول را مهار کرده و سطوح سرمی پرولاکتین را افزایش می‌دهد. زمانی که طولانی مدت یا با دوز بالا مصرف شود، ممکن است ژنیکوماستی یا ناتوانی جنسی در مردان و گالاکتوره در زنان ایجاد کند. این اثرات مختص سایمتیدین است و با سایر آنتاگونیست‌های H_2 رخ نمی‌دهد.

هر چند اثرات مضر شناخته شده‌ای بر جنین وجود ندارد، اما آنتاگونیست H_2 از جفت عبور می‌کنند. بنابراین، آنها را نباید در زنان باردار مگر در وضعیت کاملاً ضروری، تجویز نمود. آنتاگونیست‌های H_2 در شیر مادر ترشح می‌شوند و ممکن است نوزادان شیرخوار را متأثر کنند.

آنتاگونیست‌های H_2 به ندرت منجر به دیسکرازی خونی می‌شوند. مسدودشدن گیرنده‌های H_2 قلبی ممکن است برادی‌کاردی ایجاد کند اما به‌ندرت دارای اهمیت بالینی است. انفوزیون داخل وریدی سریع ممکن است برادی‌کاردی و افت فشارخون از طریق بلاک گیرنده‌های H_2 قلبی ایجاد کند؛ بنابراین، تزریق داخل وریدی باید طی ۳۰ دقیقه صورت گیرد. آنتاگونیست‌های H_2 به ندرت سبب ناهنجاری‌های برگشت‌پذیر در فرآیندهای شیمیایی کبدی می‌شوند.

تداخلات دارویی

سایمتیدین با چندین مسیر مهم متابولیسم دارویی سیتوکروم P450 تداخل می‌کند، از جمله آنهایی که توسط CYP1A2، CYP2C9، CYP2D6 و CYP3A4 کاتالیزه می‌شوند (فصل ۴ را ببینید). علاوه بر این، نیمه عمر داروهای متابولیزه شده توسط این مسیرها، ممکن است طولانی شود. میل ترکیبی رانیتیدین به سیتوکروم P450 ۱۰-۴ برابر کمتر از (سایمتیدین) می‌باشد.



شکل ۳-۶۲. ساختار مولکولی PPIها. امپرازول، لانسوپرازول، پانتوپرازول و نمک سدیم رابپرازول. امپرازول و ازومپرازول ساختار شیمیایی یکسان دارند. (به متن دقت کنید).

تداخل قابل چشم‌پوشی با نیزاتیدین و فاموتیدین نیز روی می‌دهد.

آنتاگونیست‌های H_2 با کراتی‌نین و داروهای مشخصی (مثل پروکائین آمید) در ترشح توبولی کلیه، رقابت می‌کنند، تمام این عوامل به جز فاموتیدین، متابولیسم معدی گذر اول اتانول، به خصوص در زنان را مهار می‌کنند. اگرچه اهمیت این موضوع مورد تردید است، فراهمی زیستی افزایش یافته اتانول می‌تواند منجر به افزایش سطوح خونی اتانول شود.

مهارکننده‌های پمپ پروتون

از زمان معرفی آنها در اواخر ۱۹۸۰، این عوامل مؤثر مهارکننده اسید، نقش مهمی در درمان اختلالات اسید پپتیک پیدا کرده‌اند. امروزه مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIها) در زمره داروهای پرمصرف دنیا هستند که این امر به سبب کارایی و ایمنی فوق‌العاده آنها است.

شیمی و فارماکوکینتیک

شش مهارکننده پمپ پروتون برای مصرف بالینی موجود است. **امپرازول**[۱]، **ازومپرازول**[۲]، **لانسوپرازول**[۳]، **دکس‌لانسروپرازول**[۴]، **رابپرازول**[۵] و **پانتوپرازول**[۶]. همه بنزایمیدازول استخلاف شده‌اند که در ساختار شبیه آنتاگونیست‌های H_2 به نظر می‌رسند (شکل ۳-۶۲) اما مکانیسم عمل کاملاً متفاوتی دارند. امپرازول و لانسوپرازول مخلوط راسمیک از ایزومرهای S, R است. ازومپرازول، ایزومر S امپرازول و دکس‌لانسوپرازول ایزومر R لانسوپرازول است. همگی به صورت ترکیبات خوراکی موجود هستند. ازومپرازول، لانسوپرازول و پانتوپرازول به صورت ترکیبات داخل وریدی در دسترس هستند (جدول ۲-۶۲).

مهارکننده‌های پمپ پروتون به صورت محصولات غیرفعال تجویز می‌شوند. برای حفاظت پیش داروی حساس به اسید از تخریب سریع در مجرای معده، محصولات خوراکی به صورت ترکیبات دیر آزاد شونده مقاوم به اسید، کپسول یا قرص با پوشش

1- Omeprazole
2- Esomperazole
3- Lansoprazole
4- Dexlansoprazole
5- Rabeprazole
6- Pantprazule

جدول ۲-۶۲ فارماکوکینتیک مهارکننده‌های پمپ پروتون

دارو	pK_a	فراهمی زیستی ٪	نیمه‌عمر (ساعت)	زمان رسیدن به غلظت حداکثر (ساعت)	دوز معمول جهت زخم پپتیک یا GERD
امپرازول	۴	۴۰-۶۵	۰/۵-۱	۱-۳	۲۰-۴۰mg، ۴ بار در روز
ازومپرازول	۴	بیشتر از ۸۰	۱/۵	۱/۶	۲۰-۴۰mg، ۴ بار در روز
لانسوپرازول	۴	بیشتر از ۸۰	۱-۲	۱/۷	۳۰mg، ۴ بار در روز
دکس‌لانسوپرازول	۴	NA	۱-۲	۵	۳۰-۶۰mg، ۴ بار در روز
پانتوپرازول	۳/۹	۷۷	۱-۱/۹	۲/۵-۴	۴۰mg، ۴ بار در روز
رامپرازول	۵	۵۲	۱-۲	۳/۱	۲۰mg، ۴ بار در روز

GERD= بیماری رفلاکس معده به مری؛ NA= هیچگونه اطلاعاتی موجود نیست

روده‌ای، تولید می‌شوند. بعد از عبور از معده به مجرای قلیایی روده‌ای، پوشش‌های روده‌ای حل می‌شوند و پیش دارو جذب می‌شود. در کودکان یا بیمارانی که دیسفاژی یا لوله غذایی روده‌ای دارند، کپسول را ممکن است باز کرده و میکروگرانول‌ها را با آب سیب یا پرتقال یا غذاهای نرم مخلوط کنیم (مانند سس سیب). اس‌اومپرازول، اومپرازول و پنتوپرازول به صورت سوسپانسیون خوراکی موجود است. لانسوپرازول به صورت قرص نیز موجود است که در دهان تجزیه می‌شود یا ممکن است با آب مخلوط شود و با سرنگ خوراکی یا لوله روده‌ای تجویز شود. امپرازول نیز به صورت پودر (کپسول یا بسته کوچک) موجود است که حاوی سدیم بی‌کربنات (۱۱۰۰-۱۶۸۰mg سدیم بی‌کربنات، ۳۰۴-۴۶۰mg سدیم) است تا از داروی برهنه (بدون پوشش سدیم) در مقابل تجزیه توسط اسید حفاظت کند. زمانی که به معده خالی از راه دهان یا لوله روده‌ای وارد می‌شود، این سوسپانسیون "سریع رهش"، منجر به جذب سریع امپرازول (T_{max} < ۳۰ دقیقه) می‌شود و مهار اسید آغاز می‌گردد.

مهارکننده‌های پمپ پروتون، بازهای ضعیف لیپوفیلی هستند (Pk_a ۴-۵) و بعد از جذب روده‌ای به سرعت در میان اجزای اسیدی غشاهای لیپیدی منتشر می‌شوند (مانند کانالیکول‌های سلول جداری). پیش دارو به سرعت پروتونه شده و به وسیله گیراندازی هندرسون ـ هاسلباخ[1] (فصل ۱ را ببینید). در داخل کانالیکول‌های سلول جداری تا بیش ۱۰۰۰ برابر تغلیظ می‌شود. آنجا به سرعت تحت تبدیل مولکولی به کاتیون سولفونامیدی تیوفیلیک واکنش‌پذیر فعال می‌شود. سولفانامید با H^+/K^+ ATPase واکنش می‌دهند، یک پیوند دی‌سولفیدی کووالان تشکیل می‌دهد و به صورت غیر قابل برگشت، آنزیم را غیرفعال می‌کند.

فارماکوکینتیک مهارکننده‌های پمپ پروتون موجود در جدول ۲-۶۲ نشان داده شده است. امپرازول سریع آزادشونده ممکن است مهار اسید سریع‌تری نسبت به سایر فرمول‌ها داشته باشند. اگرچه تفاوت‌ها در ویژگی‌های فارماکوکینتیکی ممکن است سرعت شروع اثر و طول اثر ضد اسیدی را در روزهای اول درمان تحت تأثیر قرار دهد که با ادامه تجویز روزانه، اهمیت بالینی کمی پیدا می‌کند. فراهمی زیستی تمام این داروها، نزدیک به ۵۰ درصد به وسیله غذا کاهش می‌یابد؛ بنابراین، داروها باید با معده خالی تجویز شوند. در شرایط ناشتا، تنها ۱۰ درصد پمپ‌های پروتون به صورت فعال اسید ترشح می‌کنند و مستعد مهار هستند. مهارکننده‌های پمپ پروتون باید تقریباً ۱ ساعت قبل از یک وعده غذایی (معمولاً صبحانه) مصرف شوند، به نحوی که حداکثر غلظت سرمی با حداکثر فعالیت ترشح پمپ پروتون همزمان شود. داروها نیمه عمر سرمی کوتاهی در حدود ۱/۵ ساعت دارند؛ اما مهار اسید تا ۲۴ ساعت به علت غیر فعال‌سازی غیر قابل برگشت پمپ پروتون به طول می‌انجامد. حداقل ۱۸ ساعت برای سنتز مولکول‌های جدید پمپ H^+/K^+ ATPase نیاز است. از آنجا که همه پمپ‌های پروتون با اولین دوزدارو غیرفعال نمی‌شوند، تا ۳-۴ روز مصرف روزانه تا به دست آمدن قدرت کامل مهار اسیدی، لازم است. به طور مشابه، بعد از توقف دارو ۳-۴ روز تا بازگشت کامل ترشح اسید طول می‌کشد.

مهارکننده‌های پمپ پروتون تحت مکانیسم سریع گذر اول و متابولیسم کبدی سیستمیک قرار می‌گیرند و کلیرانس کلیوی قابل چشم‌پوشی دارند. کاهش دوز برای بیماران با عدم کارایی کلیوی یا بیماری خفیف تا متوسط کبدی لازم نیست، اما در بیماران با بیماری شدید کبدی باید مد نظر قرار گیرد. اگرچه سایر پمپ‌های پروتون در بدن موجود است، H^+/K^+ ATPase به نظر می‌رسد

1- Henderson-Hasselbalch trapping

تنها در سلول جداری وجود دارد و از نظر ساختار و عملکرد از سایر آنزیم‌های انتقال‌دهندهٔ H^+ متمایز است.

فرمول‌های داخل وریدی ازومپرازول، و پانتوپرازول، ویژگی‌های مشابهی با داروهای خوراکی دارند. در صورت تجویز در بیمار ناشتا، پمپ‌های اسیدی را که به صورت فعال ترشح می‌شوند، غیرفعال می‌کنند، اما اثری بر پمپ‌های غیرفعال، وزیکول‌های غیر مترشحه ندارند. به علت این که نیمه عمر تزریق واحد فرمول‌های داخل وریدی، کوتاه است، ترشح اسید، چندین ساعت دیرتر، زمانی که پمپ‌ها از سطح توبولووزیکول‌ها به سطح کانالیکولر می‌آید، به سطح پایه باز می‌گردد. بنابراین، برای ایجاد حداکثر مهار در طول ۴۸-۲۴ ساعت بعد از درمان، فرمول‌های داخل وریدی باید به صورت انفوزیون مداوم یا چند تزریق متعدد، تجویز شود. دوز بهینه مهارکننده‌های پمپ پروتون داخل وریدی برای رسیدن به حداکثر مسدودکنندگی در بیماران ناشتا، هنوز تثبیت نشده است.

از دیدگاه فارماکوکینتیکی، مهارکننده‌های پمپ پروتون داروهای ایده‌آلی هستند؛ آنها نیمه عمر سرمی کوتاهی دارند، نزدیک محل فعالیت خود تغلیظ و فعال می‌شوند و طول اثر طولانی دارند.

فارماکودینامیک

برخلاف آنتاگونیست‌های H_2، مهارکننده‌های پمپ پروتون، ترشح در حالت ناشتا و تحریک شده به وسیله غذا را مهار می‌کنند زیرا آنها مسیر مشترک نهایی ترشح اسید، پمپ پروتون را مهار می‌کنند. در دوزهای استاندارد، مهارکننده‌های پمپ پروتون، ۹۸-۹۰٪ ترشح اسید ۲۴ ساعت را مهار می‌کنند (شکل ۲-۶۲). عوامل مختلف، وقتی با دوزهای معادل به‌کار می‌روند، اختلاف کمی را در کارایی بالینی نشان می‌دهند. در مطالعه بیماران دریافت‌کننده درمان طولانی مدت ۵ مهارکننده پمپ پروتون، pH داخل معدی ۲۴ ساعته میانگین از ۳/۳ (پانتوپرازول ۴۰mg) تا ۴ (ازومپرازول ۴۰mg) تفاوت داشته است و تعداد میانگین ساعاتی که pH بالاتر از ۴ بود از ۱۰/۱ ساعت (پانتوپرازول ۴۰mg) تا ۱۴ ساعت (اس‌اومپرازول ۴۰mg) متغیر بوده است. اگرچه دکس‌لانسوپرازول یک ترکیب بارهایش پایدار دارد که سبب طولانی شدن T_{max} و بیشتر شدن AUC نسبت به سایر مهارکننده‌های پمپ پروتون می‌شود. این فرآورده نسبت به سایر داروها در مهار ترشح اسید اثرات مقابل مقایسه‌ای دارد. این اثر به دلیل این است که سرکوب اسید بیش از آنکه وابسته به فارماکوکینتیک داروهای مختلف باشد به غیرفعال‌سازی پمپ پروتون نسبت به آنها وابسته است.

کابردهای بالینی

۱. بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD) ــــ مهارکننده‌های پمپ پروتون، مؤثرترین عوامل برای درمان بیماری ریفلاکس اروزیو و غیر اروزیو، عوارض مروی بیماری ریفلاکس (تنگی پپتیک یا مری‌بارت) و تظاهرات خارج مروی بیماری ریفلاکس است. یک دوز روزانه، علایم بهبود مؤثر و بهبود بافتی را در ۹۰-۸۵ درصد بیماران فراهم می‌آورد؛ تا ۱۵ درصد بیماران به روزانه دو دوز نیاز دارند.

علایم GERD در ۸۰ درصد بیماران طی ۶ ماه بعد از قطع مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون باز می‌گردد. برای بیماران با ازوفاژیت اروزیو یا عوارض مروی، درمان تثبیت‌کننده طولانی مدت روزانه با دوز کامل یا نصف دوز مهارکننده پمپ پروتون، لازم است. بسیاری بیماران مبتلا به GERD غیر اروزیو، ممکن است با دوره متناوب مهارکننده‌های پمپ پروتون یا مصرف آنتاگونیست‌های H_2 در صورت نیاز (برحسب نیاز) برای علایم عود کرده، به خوبی درمان شوند.

در رویکرد بالینی فعلی، بسیاری بیماران با GERD علامتدار به صورت تجربی بدون اندوسکوپی قبلی با دارو درمان می‌شوند، یعنی بدون آگاهی از این که بیمار بیماری ریفلاکس اروزیو دارد یا غیر اروزیو. درمان تجربی با مهارکننده‌های پمپ پروتون بهبود علامتی پایداری در ۸۰-۷۰ درصد بیماران در مقایسه با ۶۰-۵۰ درصد بیماران مصرف‌کننده آنتاگونیست‌های H_2، فراهم می‌آورد. به دلیل کاهش هزینه‌های جاری، مهارکننده‌های پمپ پروتون به شدت به عنوان درمان خط اول بیماران مبتلا به GERD علامت‌دار استفاده می‌شوند.

مهار اسید پایدار با ۲ بار مصرف روزانهٔ مهارکننده‌های پمپ پروتون برای حداقل ۳ ماه برای درمان عوارض خارج مروی بیماری ریفلاکس استفاده می‌شود (آسم، سرفه مزمن، لارنژیت و درد سینه غیر قلبی).

۲. بیماری زخم پپتیک ـــ در مقایسه با آنتاگونیست‌های H_2، مهارکننده‌های پمپ پروتون، بهبود علایم سریع‌تر و بهبود زخم سریع‌تری در زخم‌های دوازدهه و به میزان کمتری در زخم‌های معدی، فراهم می‌آورند. تمام مهارکننده‌های پمپ بیش از ۹۰ درصد زخم‌های دوازدهه را در طول ۴ هفته و با میزانی مشابه زخم‌های معدی، در طول ۸-۶ هفته بهبود می‌دهند.

a. زخم‌های همراه با هلیکوباکتر پیلوری ــ در زخم‌های همراه با هلیکوباکتر پیلوری، ۲ هدف درمانی وجود دارد: درمان زخم و ریشه‌کنی ارگانیسم. مؤثرترین رژیم برای ریشه‌کنی *H.Pylori* ترکیب ۲ آنتی‌بیوتیک و یک مهارکننده پمپ پروتون است. مهارکننده‌های پمپ پروتون سبب ریشه‌کنی *H.pylori* از راه چندین مکانیسم می‌شود. ویژگی‌های ضد میکروبی مستقیم (فرعی) و (با افزایش pH داخل معدی) کاهش غلظت‌های مهاری آنتی‌بیوتیک‌ها در مقابل *H.Pylori*. بهترین رژیم درمانی شامل ۱۴ روز "رژیم سه‌تایی" است. مهارکننده پمپ پروتون روزی ۲ بار، کلاریترومایسین ۵۰۰mg روزی ۲ بار؛ و آموکسی‌سیلین ۱g روزی ۲ بار یا مترونیدازول ۵۰۰mg روزی ۲ بار. بعد از اتمام درمان سه‌تایی، مهارکننده پمپ پروتون باید روزی یک بار به مدت ۶-۴ هفته، برای اطمینان از بهبود زخم ادامه یابد. به تازگی نشان داده شده که ۱۰ روز «درمان ترتیبی» شامل مهارکننده پمپ پروتون از روز ۱ تا ۵ به صورت ۲ بار در روز به علاوه آموکسی‌سیلین ۱gr دو بار در روز، و متعاقب آن مهارکننده پمپ پروتون دو بار در روز به علاوه کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز و تینیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز برای ۵ روز دیگر در روزهای ۶ تا ۱۰، رژیم درمانی بسیار مؤثری است.

b. زخم‌های همراه با مصرف NSAID ــ در بیمارانی که به علت مصرف آسپیرین یا سایر NSAIDها دچار زخم شده‌اند، آنتاگونیست‌های H_2 یا مهارکننده‌های پمپ پروتون (البته با قطع مصرف NSAID)، بهبود سریع زخم را فراهم می‌آورند. با این حال ادامه یافتن مصرف NSAID، بهبود زخم را مختل خواهد ساخت. در بیماران با زخم ایجاد شده با NSAIDها که نیاز به ادامه درمان NSAID دارند، درمان با مهارکننده پمپ پروتون یک یا دو بار در روز، به صورتی قابل قبول‌تر ترمیم زخم را پیش می‌برند.

زخم‌های پپتیک بدون علامت، در ۲۰-۱۰ درصد افراد مصرف‌کننده NSAID ایجاد می‌شوند و عوارض مرتبط با زخم (خونریزی، سوراخ‌شدگی) در ۲-۱ درصد افراد سالانه ایجاد می‌شوند. مصرف روزی یک عدد مهارکننده‌های پمپ پروتون در کاهش بروز زخم‌ها و عوارض زخم در بیماران مصرف‌کننده آسپیرین و سایر NSAIDها مؤثر است.

c. جلوگیری از خونریزی دوباره زخم‌های پپتیک ــ در بیماران دچار خونریزی گوارشی حاد به علت زخم‌های پپتیک، خطر خونریزی دوباره در زخم‌هایی که عروق قابل مشاهده یا لخته چسبنده دارند، افزایش می‌یابد. خونریزی مجدد در این مجموعه از زخم‌های با خطر بالا، به وضوح با مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون به مدت ۵-۳ روز به صورت درمان خوراکی با دوز بالا (مانند امپرازول ۴۰mg خوراکی روزی ۲ مرتبه) یا به صورت انفوزیون داخل وریدی پیوسته، کاهش می‌یابد. باور بر این است که pH داخل معدی بالاتر از ۶ احتمالاً لخته‌سازی و تجمع پلاکتی را افزایش می‌دهد. دوز بهینه مورد نیاز مهارکننده پمپ پروتون داخل وریدی برای به دست آوردن و حفظ سطح تقریباً کامل مهار اسید، نامعلوم است؛ با این وجود، تجویز دوز اولیه از اومپرازول یا پنتوپرازول (۸۰mg) و سپس انفوزیون پیوسته (۸mg/L) معمولاً توصیه می‌شود.

۳. سوءهاضمه بدون زخم ــ مهارکننده‌های پمپ پروتون، کارایی متوسطی در درمان سوءهاضمه بدون زخم دارد و ۲۰-۱۰ درصد بیشتر در بیماران در مقایسه با دارونما سودمند است. با وجود مصرف این دارو، برتری آنتاگونیست‌های H_2 (یا حتی دارونما) به طور قطعی نشان داده شده است.

۴. جلوگیری از خونریزی مخاطی مرتبط با استرس ــ همان طور که قبلاً مورد بحث قرار گرفت (آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 را ببینید)، مهارکننده‌های پمپ پروتون (خوراکی، از راه لوله بینی معدی، یا با انفوزیون‌های داخل وریدی) ممکن است در بیماران به شدت ناخوش، برای کاهش خطر خونریزی مخاطی وابسته به استرس قابل توجه از لحاظ بالینی، مورد استفاده قرار گیرند. تنها PPI تأیید شده از سوی FDA برای کاهش خونریزی مخاطی مرتبط با استرس، امپرازول سریع آزادشونده خوراکی است که به وسیله لوله بینی به معده، نخست ۲ بار در روز و سپس روزی یک بار تجویز می‌شود. اگرچه برای این کاربرد تأیید FDA صادر نشده است. سایر سوسپانسیون‌های PPI (اس‌اومپرازول، اومپرازول و پنتوپرازول) می‌تواند به کار رود. در بیماران با لوله‌های بینی به روده، امپرازول سریع آزادشونده، احتمالاً بر مصرف داخل وریدی آنتاگونیست‌های H_2 یا مهارکننده‌های پمپ پروتون ترجیح داده می‌شود که به علت کارایی قابل مقایسه، هزینه کمتر و تجویز آسان‌تر است.

در بیماران بدون لوله بینی به روده یا با ایلئوس واضح، آنتاگونیست‌های H_2 به مهارکننده‌های پمپ پروتون داخل وریدی ترجیح داده می‌شوند که این امر به علت کارایی ثابت شده و قیمت پایین آنها است. اگرچه مهارکننده‌های پمپ پروتون به شدت مصرف می‌شوند، ولی هیچ آزمون کنترل شده مطرح‌کننده کارایی یا دوز بهینه، جهت این عوامل ندارد.

۵. گاسترینوما و سایر شرایط افزایش ترشح ــ بیماران مبتلا به گاسترینوماهای منفرد، به بهترین وجه با برداشت جراحی درمان می‌شوند. در بیماران با گاسترینوماهای متاستاتیک یا غیرقابل برداشت، افزایش ترشح، منجر به زخم پپتیک، ازوفاژیت اروزیو و سوءجذب می‌شود. قبلاً، این بیماران نیازمند واگوتومی و دوزهای فوق‌العاده بالای آنتاگونیست‌های H_2ای بودند که هنوز منجر به سرکوب اسید زیر حد بهینه می‌شدند. با مهارکننده‌های پمپ پروتون، می‌توان به سرکوب عالی اسید در تمام بیماران دست یافت. دوز برای کاهش برون‌ده اسید پایه به کمتر از ۵-۱۰mEq/h تنظیم می‌شود. دوز معمول امپرازول ۶۰-۱۲۰mg/d است.

عوارض جانبی

۱. عمومی ــ مهارکننده‌های پمپ پروتون به شدت ایمن هستند. اسهال، سردرد و درد شکمی در ۵-۱ درصد بیماران گزارش شده، اگرچه شیوع این وقایع تنها به میزان کمی در مقایسه با دارونما افزایش یافته است. مواردی از افزایش نفریت حاد بینابینی نیز گزارش شده است. مهارکننده‌های پمپ پروتون، اثرات تراتوژنی در مدل‌های حیوانی ندارند، با این وجود، ایمنی در طول بارداری ثابت نشده است.

۲. تغذیه ــ اسید در رهایش ویتامین B_{12} از غذا مهم است. کاهش اندک در جذب سیانوکوبالامین خوراکی طی مهار پمپ پروتون رخ می‌دهد، که بالقوه منجر به سطوح کمتر از حد طبیعی B_{12} در درمان درازمدت می‌شود. اسید همچنین سبب پیشبرد جذب مواد معدنی متصل به غذا می‌شود (آهن غیرهم، نمک‌های کلسیم و منیزیم) چندین مطالعات مورد شاهدی اخیر پیشنهاد کرده‌اند که در بیمارانی که مهارکننده پمپ پروتون برای مدت طولانی دریافت می‌کنند، افزایش خفیف در شکستگی هیپ نسبت به گروه کنترل، وجود دارد. گرچه یک رابطهٔ علّی ثابت نشده است، مهارکننده‌های پمپ پروتون ممکن است جذب کلسیم را کاهش داده یا عملکرد اوستئوکلاست را مهار کنند. تا انجام مطالعات بیشتر، بیمارانی که نیاز به مهارکننده‌های پمپ پروتون دارند، به خصوص افرادی با فاکتورهای خطر برای اوستئوپروز، باید تراکم استخوانی‌شان پایش شده و مکمل‌های کلسیم برای آنها فراهم شود. مواردی از هیپومنیزیمی تهدیدکننده حیات و هیپوکلسمی ثانویه ناشی از مهارکننده‌های پمپ پروتون گزارش شده است. اما مکانیسم بروز آنها ناشناخته است.

۳. عفونت‌های تنفسی و روده‌ای ــ اسید معده، سد مهمی در مقابل کلونیزاسیون و عفونت معده و روده ناشی از باکتری‌های هضم شده است. افزایش غلظت باکتری معده در بیماران مصرف‌کننده مهارکننده پمپ پروتون مشخص شده است که از نظر بالینی اهمیت آن ناشناخته است. بعضی مطالعات افزایش خطر عفونت‌های تنفسی اکتسابی از جامعه و پنومونی بیمارستانی را در میان بیماران مصرف‌کننده مهارکننده پمپ پروتون، گزارش کرده‌اند.

خطر بروز افزایش ۲ تا ۳ برابری عفونت‌های بیمارستانی و اکتسابی از جامعه با کلستریدیوم دیفیسیل در بیمارانی که مهارکننده‌های پمپ پروتون دریافت کردند، وجود دارد. همچنین امکان ابتلا به عفونت‌های روده‌ای (برای مثال سالمونلا، شیگلا، اشریشیا کلی و کمپیلوباکتر) وجود دارد که بایستی در هنگام سفر به کشورهای در حال توسعه مورد توجه قرار داد.

۴. مشکلات بالقوه ناشی از افزایش گاسترین سرم ــ سطح گاسترین به وسیله اسیدیته داخل معده، تنظیم می‌شود. سرکوب اسید، فیدبک مهاری طبیعی را تغییر می‌دهد به طوری که میانگین سطوح گاسترین سرم ۲-۱/۵ برابر در بیماران مصرف‌کننده PPI افزایش می‌یابد. اگرچه در بیشتر بیماران سطوح گاسترین در محدوده طبیعی باقی می‌ماند، در ۳ درصد بیماران سطوح گاسترین از ۵۰۰pg/mL تجاوز می‌کند (طبیعی: کمتر از ۱۰۰pq/mL است). با توقف مصرف دارو، سطوح در طول ۴ هفته طبیعی می‌شوند. افزایش سطح سرمی گاسترین ممکن است هیپرپلازی ECL و سلول‌های پاریتال را تحریک نموده، و سبب بازگشت موقت ترشح بیش از حد اسید و افزایش دیس‌پپسی و یا heartborn پس از قطع مصرف دارو می‌شود که ۴-۲ هفته پس از عادی شدن ترشح اسید و گاسترین کاهش می‌یابد. در موش‌های ماده مصرف‌کنندهٔ PPI برای دوره‌های طولانی مدت، هیپرگاسترینمی سبب تومورهای کارسینویید گاستریک در نواحی هایپرپلازی ECL ایجاد شدند. اگرچه انسان‌هایی که PPI برای مدت طولانی مصرف می‌کنند احتمالاً هیپرپلازی ECL در پاسخ به هیپرگاسترینمیا نشان می‌دهند، تشکیل تومور کارسینویید اثبات نشده است. در حال حاضر، پایش معمول سطوح گاسترین سرم در بیماران دریافت‌کننده طولانی مدت PPI توصیه نمی‌شود.

۵. سایر مشکلات بالقوه ناشی از کاهش اسیدیته معده ــ در میان بیماران آلوده به *H.Pylori*، سرکوب طولانی‌مدت اسید

منجر به افزایش التهاب مزمن در بدنه معده و کاهش (آتروفیک گاستریت) و متاپلازی روده‌ای التهاب در آنتروم می‌شود. نگرانی‌ها افزایش یافته‌ای مبنی بر اینکه التهاب افزایش یافته معده احتمالاً آتروفی غدد معده را سرعت می‌بخشد (عوامل خطر شناخته شده برای آدنوکارسینوم معده) وجود دارد. کمیته تخصصی گوارشی US FDA نتیجه گرفته است که مدارکی حاکی از آن که درمان مهارکننده پمپ پروتون، نوعی گاستریت آتروفیک (گاستریت آتروفیک چند کانونی) یا متاپلازی روده‌ای را ایجاد کند که همراه با افزایش خطر آدنوکارسینوم باشد، وجود ندارد. آزمایش‌های معمول برای *H.Pylori* در بیمارانی که نیازمند درمان طولانی مدت PPI هستند، دیگر توصیه نمی‌شوند. درمان طولانی مدت PPI همراه با ایجاد پولیپ‌های خوش‌خیم کوچک غدد عمقی معده در تعداد کمی از بیماران بوده است که احتمالاً بعد از قطع مصرف دارو ناپدید می‌شوند و از نظر بالینی اهمیت آنها شناخته نشده است.

تداخلات دارویی

کاهش اسیدیته معده احتمالاً جذب داروهایی را تغییر می‌دهد که فراهمی زیستی آنها را تحت تأثیر اسیدیته معده قرار دارد، مانند کتوکونازول، ایتراکونازول، دیگوکسین و آتازاناویر. تمام PPIها توسط سیتوکروم‌های P450 کبدی متابولیزه می‌شوند که شامل CYP2C19 و CYP3A4 است. به دلیل نیمه عمر کوتاه مهارکننده‌های پمپ پروتون، تداخلات دارویی واضح بالینی نادر است. امپرازول ممکن است متابولیسم وارفارین، دیازپام و فنی‌توئین را مهار کند. ازومپرازول همچنین ممکن است متابولیسم دیازپام را کاهش دهد. لانسوپرازول ممکن است کلیرانس تئوفیلین را افزایش دهد. رابپرازول و پانتوپرازول تداخلات دارویی واضحی ندارند.

FDA هشداری را در رابطه با تداخل و عارضه جانبی ناشی از آن در مصرف همزمان کلوپیدوگرل و مهارکننده‌های پمپ پروتون اعلام نموده است. کلوپیدوگرل پیش‌دارویی است که نیازمند فعال شدن با ایزوآنزیم‌های کبدی سیتوکرم P450، CYP2C19 است که همچنین به درجات متفاوت در متابولیسم مهارکننده‌های پمپ پروتون (به‌ویژه اومپرازول، ازوامپرازول، لانسوپرازول و دکس‌لانسوپرازول) نقش دارند. بنابراین مهارکننده‌های پمپ پروتون می‌توانند فعالسازی کلوپیدوگرل را (و فعالیت ضدپلاکتی آن را) کاهش دهد. چندین مطالعه گذشته‌نگر افزایش بروز وقایع قلبی و عروقی را در بیماران مصرف‌کننده کلوپیدوگرل و مهارکننده پمپ پروتون نشان می‌دهد. در مقابل سه مطالعه آینده‌نگر تصادفی هیچگونه افزایش خطری را گزارش نداده است تا زمان کامل شدن مطالعات، مهارکننده‌های پمپ پروتون بایستی تنها در شرایطی در بیماران دریافت‌کننده کلوپیدوگرل مصرف شوند که خطر خونریزی گوارشی یا ریفلاکس معده‌ای - مری یا بیماری زخم پپتیک وجود داشته باشد. در چنین مواردی بایستی از داروهایی که خاصیت کمتری در مهار CYP2C19 دارند (پنتوپرازول یا رابپرازول) استفاده شود.

عوامل محافظت‌کننده مخاطی

مخاط معده و دوازدهه دارای تعدادی مکانیسم‌های دفاعی برای محافظت خود در مقابل اثرات زیانبار اسید و پپسین هستند. مخاط و اتصالات محکم سلول به سلول اپی‌تلیال، انتشار رو به عقب اسید و پپسین را محدود می‌کنند. ترشح بی‌کربنات از اپی‌تلیال یک گرادیان pH بین لایه مخاطی ایجاد می‌کند که در آن pH از ۷ در سطح مخاطی تا ۲-۱ در مجرای معده متغیر است. جریان خون، بی‌کربنات و مواد غذایی حیاتی را به سطح سلول‌ها حمل می‌کند. نواحی اپی‌تلیوم آسیب دیده، به سرعت از راه جبران، ترمیم می‌شوند که یک فرآیندی است که در آن مهاجرت سلول‌ها از سلول‌های گردن غده موجب ترمیم سایش‌های کوچک و برقراری مجدد اپی‌تلیوم دست نخورده می‌شود. به نظر می‌رسد پروستاگلاندین‌های مخاطی در القای مخاط و ترشح بی‌کربنات و جریان خون مخاطی مهم باشند. تعدادی از این عوامل که مکانیسم‌های دفاع مخاطی را تقویت می‌کنند، برای پیشگیری و درمان اختلالات اسید - پپسین موجود هستند.

سوکرالفات[1]

شیمی و فارماکوکینتیک

سوکرالفات، نمک سوکروز در ترکیب با هیدروکسید آلومینیوم سولفاته است. در محلول‌های آبی یا اسیدی، یک خمیر چسبناک و خمیری را شکل می‌دهد که به طور انتخابی، به زخم‌ها یا فرسایش‌ها برای ۶ ساعت متصل می‌شود. سوکرالفات حلالیت محدودی دارد، به سوکراز سولفات (به شدت دارای شارژ منفی) و نمک آلومینیوم شکسته می‌شود. کمتر از ۳ درصد داروی دست نخورده و آلومینیوم از مسیر روده‌ای جذب می‌شوند. باقی‌مانده از طریق مدفوع دفع می‌شود.

1- Sucralfate

فارماکودینامیک

انواعی از اثرات سودمند به سوکرالفات نسبت داده شده‌اند، اما مکانیسم عمل دقیق، مشخص نیست. تصور شده است که سوکروز سولفات دارای شارژ منفی به پروتئین‌های دارای شارژ مثبت، در پایه زخم یا ساییدگی متصل می‌شود، سدی فیزیکی تشکیل می‌دهد که از آسیب‌خوردگی بیشتر جلوگیری می‌کند و پروستاگلاندین مخاطی و ترشح بی‌کربنات را تحریک می‌کند.

کاربردهای بالینی

سوکرالفات، ۴ بار در روز با دوز 1g، با معده خالی تجویز می‌شود (حداقل ۱ ساعت قبل از وعده غذایی). در حال حاضر، مصارف بالینی محدود است. سوکرالفات (به صورت Slurry از راه لوله نازوگاستریک تجویز می‌شود) بروز خونریزی واضح بالینی دستگاه گوارش فوقانی در بیماران به شدت بدحال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه را کاهش می‌دهد هرچند تأثیر آن تا حدی کمتر از تزریق ورید آنتاگونیست‌های H_2 است. سوکرالفات همچنان برای پیشگیری از خونریزی مرتبط با استرس از سوی بعضی از پزشکان تجویز می‌شود که به علت این نگرانی است که درمان‌های مهارکننده اسید (آنتی‌اسید، آنتاگونیست‌های H_2 یا PPI) احتمالاً خطر پنومونی بیمارستانی را افزایش می‌دهند.

عوارض جانبی

سوکرالفات به دلیل نداشتن جذب، در عمل فاقد عوارض جانبی سیستمیک است. در ۲ درصد بیماران به علت دارا بودن نمک آلومینیوم یبوست رخ می‌دهد به علت آن که بخش اندکی از آلومینیوم جذب می‌شود. لذا نباید بصورت طولانی مدت در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه مصرف شود.

تداخلات دارویی

سوکرالفات احتمالاً به سایر داروها متصل می‌شود و جذب آنها را مختل می‌کند.

آنالوگ‌های پروستاگلاندین

شیمی و فارماکوکینتیک

مخاط دستگاه گوارش انسان، پروستاگلاندین‌های زیادی سنتز می‌کند (فصل ۱۸)؛ عمده‌ترین آنها پروستاگلاندین E و F است. **میزوپروستول** یک آنالوگ متیل از PGE_1، برای شرایط گوارشی تأیید شده است. به دنبال تجویز خوراکی به سرعت جذب شده و به اسید آزاد فعال متابولیزه می‌شود. نیمه عمر سرمی کمتر از ۳۰ دقیقه دارد، علاوه بر این باید ۴-۳ بار در روز تجویز شود. دارو از راه ادرار دفع می‌شود؛ با این وجود، کاهش دوز در بیماران با ناکارآمدی کلیوی ضروری نیست.

میزوپروستول، ویژگی‌های مهارکنندگی اسید و حفاظت مخاطی دارد. تصور می‌شود که ترشح موکوس و بی‌کربنات را تحریک می‌کند و جریان خون مخاطی را افزایش می‌دهد. میزوپروستول بروز زخم‌های القا شده با NSAID را به کمتر از ۳ درصد کاهش می‌دهد و بروز عوارض زخم را تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد. برای پیشگیری از زخم‌های القا شده با NSAID در بیماران با خطر بالا تأیید شده است؛ با این وجود، میزوپروستول هرگز به علت اثرات جانبی بالای آن و نیاز به چندین دوز روزانه، به مصرف گسترده دست نیافت.

ترکیبات بیسموت

شیمی و فارماکوکینتیک

دو ترکیب بیسموت در دسترس هستند: **بیسموت ساب‌سالیسیلات**، ترکیب بدون نسخه حاوی بیسموت و سالیسیلات و **بیسموت ساب‌سیترات پتاسیم**. در ایالات متحده، بیسموت ساب‌سیترات فقط به صورت فرآورده تجویزی ترکیبی که حاوی مترونیدازول و تتراسایکلین برای درمان *H. pylori* نیز هست، در دسترس قرار دارد. بیسموت ساب‌سالیسیلات در معده متحمل تجزیه سریع می‌شود و اجازه جذب سالیسیلات را می‌دهد. بیش از ۹۹ درصد از بیسموت در مدفوع ظاهر می‌گردد. اگرچه حداقل مقدار از بیسموت جذب می‌شود (کمتر از ۱٪)، اما در بسیاری بافت ذخیره می‌شود و دفع کلیوی آهسته‌ای دارد. سالیسیلات (مانند آسپیرین) به آسانی جذب و در ادرار دفع می‌شود.

فارماکودینامیک

مکانیسم عمل بیسموت درست مشخص نیست. بیسموت روی زخم‌ها و سایش‌ها را می‌پوشاند، یک لایه محافظتی در برابر اسیدوپپسین ایجاد می‌کند. ممکن است پروستاگلاندین ترشح موکوس و بی‌کربنات را تحریک کند. بیسموت ساب‌سالیسیلات دفعات مدفوع و مایع‌بودن در اسهال عفونی حاد را می‌کاهد که به سبب مهار ترشح پروستاگلاندین و کلراید دوره‌ای با سالیسیلات است. بیسموت اثر ضد میکروبی مستقیم دارد و به اگزوتوکسین‌ها متصل می‌شود، که حاصل این فرآیند پیشگیری و درمان اسهال مسافران است. ترکیبات بیسموت، فعالیت ضد میکروبی مستقیمی در برابر هلیکوباکتر پیلوری دارند.

کاربردهای بالینی

با وجود آزمون‌های مقایسه‌ای، ترکیبات بدون نسخه بیسموت (برای مثال پپتوبیسمول، کائوپکتات) به‌طورگسترده‌ای در بیماران برای درمان غیراختصاصی سوءهاضمه و اسهال حاد استفاده می‌شوند. بیسموت ساب‌سالیسیلات نیز برای پیشگیری اسهال مسافران استفاده می‌شود (۳۰mL یا ۲ قرص، ۴ بار در روز).

ترکیبات بیسموت در رژیم‌های چهاردارویی برای ریشه‌کنی عفونت هلیکوباکتر استفاده می‌شوند. رژیم مشتمل بر یک مهارکننده پمپ پروتون دوبار در روز در ترکیب با بیسموت ساب‌سالیسیلات (۲ قرص؛ هرکدام ۲۶۲mg) تتراسایکلین (۲۵۰-۵۰۰mg) و مترونیدازول (۵۰۰mg) ۴ بار در روز برای ۱۴-۱۰ روز است. رژیم دیگر مشتمل بر یک مهارکننده پمپ پروتون دوبار در روز در ترکیب با سه کپسول فورمولاسیون تجویزی ترکیبی (هر کپسول حاوی بیسموت ساب‌سیترات ۱۴۰mg، مترونیدازول ۱۲۵mg و تتراسایکلین ۱۲۵mg) ۴ بار در روز برای ۱۰ روز است. باوجود کارآمدی این‌دو رژیم، رژیم‌های استاندارد "درمان سه‌گانه" (یعنی مهارکننده پمپ پروتون، کلاریترومایسین و آموکسی‌سیلین یا مترونیدازول ۲ بار در روز برای ۱۴ روز) بیشتر برای درمان خط اول ارجح است، زیرا مصرف دوبار در روز دارند و مطلوبترند. درمان‌های ۴گانه بر پایه بیسموت بیشتر بعنوان درمانهای خط دوم مورد استفاده می‌باشند.

عوارض جانبی

تمام ترکیبات بیسموت، بسیار ایمن هستند. بیسموت سبب تیرگی مدفوع بی‌خطر می‌شود که احتمالاً با خونریزی گوارشی اشتباه می‌شود، ترکیبات مایع احتمالاً سبب تیرگی بی‌ضرر زبان می‌شوند. عوامل بیسموت باید تنها در دوره‌های کوتاه مصرف شوند. نباید در بیماران با عدم کفایت کلیوی مصرف شوند. مصرف طولانی مدت بعضی ترکیبات بیسموت ممکن است به ندرت سبب مسمومیت بیسموت و به آنسفالوپاتی (آتاکسی، سردرد، گیجی و تشنج) شود. با این وجود، این مسمومیت در مصرف بیسموت ساب‌سالیسیلات و بیسموت سیترات گزارش نشده است. مصرف دوز بالای بیسموت ساب‌سالیسیلات ممکن است منجر به مسمومیت سالیسیلات شود.

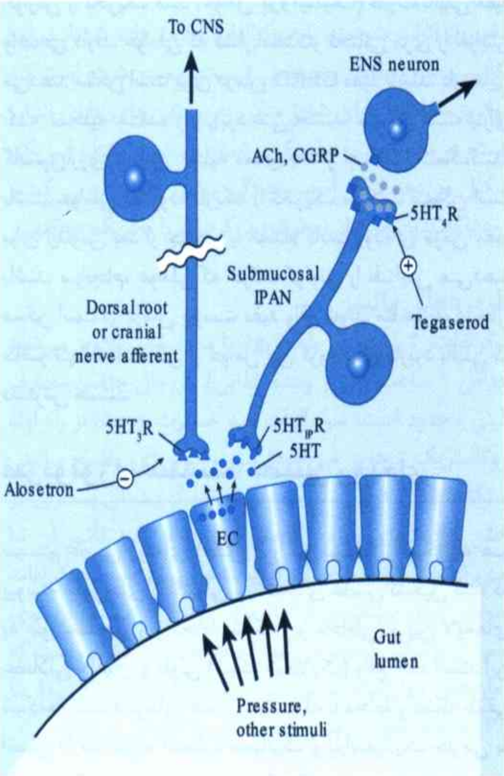
■ داروهای تحریک‌کنندهٔ تحرک دستگاه گوارش

داروهایی که می‌توانند به طور انتخابی، عملکرد حرکتی دستگاه گوارش را تحریک کنند (عوامل **پروکینتیک**) قدرت بالینی مفید واضحی دارند. عواملی که فشار اسفنکتر تحتانی مری را افزایش می‌دهند ممکن است برای درمان GERD مفید باشند. داروهایی که تخلیه معده را بهبود می‌بخشند، ممکن است برای گاستروپارزی و تاخیر تخلیه معدی بعد از جراحی کمک‌کننده باشند. عواملی که روده باریک را تحریک می‌کنند ممکن است برای ایلئوس بعد از جراحی یا انسداد کاذب روده‌ای مزمن مفید باشند. سرانجام، عواملی که حرکت کولونی را افزایش می‌دهند ممکن است در درمان یبوست مفید واقع شوند. متأسفانه، در حال حاضر تنها تعداد اندکی از عوامل این گروه برای کاربرد بالینی در دسترس هستند.

فیزیولوژی سیستم عصبی روده‌ای

سیستم عصبی روده‌ای (فصل ۶ را نیز ببینید) از شبکه به هم پیوسته سلول‌های گانگلیونی و رشته‌های عصبی تشکیل شده که به طور عمده در زیر مخاط (شبکه زیر مخاطی) و بین لایه‌های عضلانی حلقوی و طولی (شبکه میانتریک) واقع شده است. این شبکه‌ها منشأ فیبرهای عصبی هستند که با مخاط و عضله عمقی اتصال دارند. اگرچه اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک خارجی به داخل شبکه‌های زیر مخاط و میانتریک وارد می‌شوند، سیستم عصبی روده‌ای می‌تواند به طور غیر وابسته‌ای حرکت و ترشح دستگاه گوارش را تنظیم کند. نورون‌های آوران اولیه خارجی از طریق ریشه خلفی گانگلیون یا عصب واگ به سیستم عصبی مرکزی وارد می‌شوند (شکل ۴-۶۲). آزادسازی سروتونین (5-HT) از سلول‌های انتروکرومافین (EC) مخاط روده‌ای، گیرنده‌های $5\text{-}HT_3$ اعصاب آوران خارجی را تحریک و باعث ایجاد تهوع، استفراغ یا درد شکمی می‌شوند. سروتونین، همچنین گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1p}$ زیرمخاطی اعصاب آوران اولیه داخلی[1] (IPANs) را تحریک می‌کند، که حاوی پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (CGRP) و استیل کولین است و به نورون‌های بینابینی شبکه میانتریک وارد می‌شود. گیرنده‌های $5\text{-}HT_4$ واقع در پایانه‌های پیش سیناپسی IPANها به نظر می‌رسد رهاسازی CGRP یا استیل کولین را افزایش می‌دهند. نورون‌های بینابینی میانتریک در کنترل رفلکس پریستاتیک، تسریع آزادسازی واسطه‌های تحریکی از سمت پروگزیمال و واسطه‌های مهاری از سمت دیستال، مهم هستند. موتیلین ممکن است نورون‌های تحریکی یا سلول‌های عضلانی را مستقیماً تحریک کند. دوپامین

1- Intrinsic primary afferent nerves



شکل ۴-۶۲. آزادسازی 5-HT به وسیله سلول‌های EC بر اثر اتساع روده، نورون‌های آوران اولیه داخلی (IPAN) را از راه گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1P}$ و نورون‌های آوران اولیه خارجی را از طریق گیرنده‌های ($5\text{-}HT_{1P}R$, $5\text{-}HT_3R$) تحریک می‌کند. IPANs زیرمخاطی، نورون‌های روده‌ای مسئول پریستالتیک و فعالیت رفلکس ترشحی را فعال می‌سازد. تحریک گیرنده‌های $5\text{-}HT_4$ ($5\text{-}HT_4R$) بر پایانه‌های پیش سیناپسی IPAN، رهاسازی استیل کولین (ACh) و پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (CGRP) را افزایش می‌دهد و فعالیت رفلکسی را تسریع می‌بخشد. CNS= سیستم عصبی مرکزی، ENS= سیستم عصبی روده‌ای.

به‌عنوان انتقال‌دهنده عصبی مهاری در دستگاه گوارش عمل می‌کند، شدت انقباضات مری و معده را می‌کاهد.

اگرچه حداقل ۱۴ زیر گروه گیرنده سروتونین وجود دارد، ایجاد داروی 5-HT برای اعمال گوارشی تا به امروز بر **آنتاگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_3$** و **آگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_4$** متمرکز شده است. این عوامل که اثراتی بر تحرک دستگاه گوارش و حس آوران احشایی دارند ـ تحت عنوان داروهای مورد استفاده برای درمان سندرم روده تحریک‌پذیر و عوامل ضد استفراغ بحث شده‌اند. سایر داروهای عمل‌کننده بر گیرنده‌های 5-HT در فصل‌های ۱۶، ۲۹ و ۳۰ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

عوامل مقلد کولین

آگونیست‌های مقلد کولین مانند بتانکول، گیرنده‌های موسکارینی M_3 بر سلول‌های عضلانی و سیناپس‌های شبکه میانتریک را تحریک می‌کنند (فصل ۷ را ببینید). بتانکول در گذشته برای درمان GERD و گاستروپارزی استفاده می‌شد. به علت اثرات متعدد کولینرژیک و فواید عوامل کمتر سمی، آنها امروزه به‌ندرت استفاده می‌شود. مهارکننده استیل کولین استراز، نئوستیگمین، می‌تواند تخلیه معده، روده باریک و کولون را افزایش دهد. نئوستیگمین داخل وریدی برای درمان بیماران بستری به علت اتساع حاد روده بزرگ (انسداد کاذب حاد کولون یا سندرم Ogilvie) مورد توجه بالینی مجدد قرارگرفتن است. تجویز ۲mg موجب تخلیه سریع کولون از گاز و مدفوع در بیشتر بیماران می‌شود. اثرات کولینرژیک شامل ترشح بیش از حد بزاق، تهوع، استفراغ، اسهال و برادی‌کاردی است.

متوکلوپرامید[1] و دومپریدون[2]

متوکلوپرامید و دومپریدون آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین D_2 هستند. در دستگاه گوارش، فعال‌شدن گیرنده‌های دوپامین، تحریک کولینرژیک عضله صاف را مهار می‌کند؛ نظر بر این است که مهار این اثر، مکانیسم اصلی پروکینتیک تأثیر این عوامل است. این عوامل دامنه پریستالتیک مری را افزایش می‌دهند و فشار اسفنگتر تحتانی مری را می‌افزایند. تخلیه معده را افزایش داده اما اثری بر تحریک روده باریک یا کولون ندارند. متوکلوپرامید و دومپریدون گیرنده‌های دوپامین D_2 را در ناحیه راه‌اندازی کمورسپتورهای مدولا[3] مسدود می‌کنند که منجر به عملکرد قوی ضد تهوع و ضد استفراغ می‌شود.

کاربردهای بالینی

۱. بیماری ریفلاکس معده به مری ـــ متوکلوپرامید، برای مصرف بالینی در ایالات متحده در دسترس است؛ دومپریدون در بسیاری کشورهای دیگر موجود است. این عوامل گاهی در درمان

1- Metoclopramide 2- Domperidone
3- area postrema

GERD علامتدار استفاده می‌شوند اما در بیماران مبتلا به ازوفاژیت خورنده مؤثر نیستند. به علت کارایی و ایمنی برتر عوامل ضدترشحی در درمان سوزش سردل، عوامل پروکینتیک بیشتر در ترکیب با عوامل ضد ترشحی در بیماران مبتلا به رگورژیتاسیون یا سوزش سردل مقاوم به کار می‌روند.

۲. اختلال تخلیه معده ــ این عوامل به طور گسترده در درمان بیماران مبتلا به تأخیر تخلیه معده به علت اختلالات بعد از جراحی (واگوتومی، آنترکتومی) و گاستروپارزی دیابتی استفاده می‌شوند. متوکلوپرامید گاهی در بیماران بستری در بیمارستان برای جلوبردن لوله تغذیه از معده به دئودنوم به‌کار گرفته می‌شود.

۳. سوءهاضمه بدون زخم ــ این عوامل منجر به بهبود علامتی در تعداد اندکی از بیماران با سوءهاضمه مزمن می‌شوند.

۴. پیشگیری از استفراغ ــ به دلیل اثر ضد تهوعی قوی آنها، متوکلوپرامید و دومپریدون برای پیشگیری در درمان استفراغ استفاده می‌شوند.

۵. تحریک شیردهی بعد از زایمان ــ دومپریدون گاهی برای پیشبرد شیردهی بعد از زایمان توصیه می‌شود (عوارض جانبی را ببینید).

عوارض جانبی

شایع‌ترین اثرات جانبی متوکلوپرامید، درگیری سیستم اعصاب مرکزی است. بی‌قراری، خواب‌آلودگی، بی‌خوابی، اضطراب و آشفتگی در ۲۰-۱۰ درصد بیماران به خصوص افراد مسن رخ می‌دهد. اثرات خارج هرمی (دیس‌تونی، آکاتیزیا، ویژگی‌های پارکینسونی) به علت مسدودشدن گیرنده مرکزی دوپامین به صورت حاد در ۲۵ درصد بیماران مصرف‌کننده دوز بالا و ۵ درصد بیماران تحت درمان طولانی مدت رخ می‌دهد. دیس‌کینزی دیررس (گاهی برگشت‌ناپذیر) در بیماران درمان شده با یک دوره طولانی مدت متوکلوپرامید ایجاد می‌شود، به همین علت از مصرف طولانی مدت باید جلوگیری کرد مگر آن که قطعاً ضروری باشد، به خصوص در افراد مسن، سطوح بالا رفته پرولاکتین (به علت متوکلوپرامید و دومپریدون) می‌تواند گالاکتوره، ژنیکوماستی، کاهش قدرت جنسی و اختلالات قاعدگی ایجاد کند.

دومپریدون به خوبی تحمل می‌شود. به علت آن که از سد خونی مغزی به اندازه واضحی عبور نمی‌کند، اثرات عصبی روانی و خارج هرمی نادر است.

ماکرولیدها

آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی مانند اریترومایسین به طور مستقیم، گیرنده‌های موتیلین بر عضله صاف گوارشی را تحریک می‌کنند و موجب پیشبرد مهاجرت کمپلکس حرکتی می‌شوند. اریترومایسین داخل وریدی (۳mg/kg) در بعضی بیماران با گاستروپارزی مفید است؛ با این وجود، تحمل به سرعت رخ می‌دهد. ممکن است در بیماران با خونریزی گوارش فوقانی برای تسریع تخلیه خون معده قبل از اندوسکوپی، استفاده شود.

■ ملین‌ها

بیشتر افراد نیازی به ملین‌ها ندارند، اما آنها در بخش بزرگی از جمعیت به صورت خودسرانه مصرف می‌شوند. برای بیشتر افراد، یبوست متناوب به بهترین حالت با رژیم پرفیبر، مایعات کافی، ورزش منظم و گوش فرادادن به ندای طبیعت[1] پیشگیری می‌شود. بیمارانی که به تغییرات رژیمی یا مکمل‌های فیبر پاسخ نمی‌دهند، باید مورد ارزیابی پزشکی قبل از شروع درمان طولانی مدت ملین، قرار بگیرند. ملین‌ها ممکن است به وسیله مکانیسم اصلی عملکردشان طبقه‌بندی شوند، اما بسیاری اثرات از راه بیش از یک مکانیسم انجام می‌شوند.

ملین‌های افزایش‌دهنده حجم

ملین‌های افزایش‌دهنده حجم، کلوییدهای غیرقابل هضم هیدروفیلی هستند که با جذب آب، یک ژل حجیم امولسیونی تشکیل می‌دهند که کولون را متسع می‌کند و پریستالتیسم را تسریع می‌بخشد. ترکیبات شایع شامل محصولات گیاهی طبیعی (پسیلیوم، متیل سلولز) و فیبرهای صناعی (پلی‌کربوفیل) است. هضمِ باکتری‌های فیبرهای گیاهی در کولون، ممکن است منجر به افزایش گاز و نفخ شود.

عوامل سورفاکتانت مدفوع (نرم‌کننده)

این عوامل مواد مدفوعی را نرم می‌کنند، به آب و لیپید اجازه نفوذ می‌دهند. آنها ممکن است از راه خوراکی یا رکتال تجویز شوند.

1- Heeding of nature's call

عوامل معمول شامل **دوکوزات**[۱] (خوراکی یا تنقیه) یا **شیاف گلیسین**[۲] است. در بیماران بستری، دوکوزات به طور معمول برای پیشگیری از یبوست و به حداقل رساندن زورزدن، تجویز می‌شوند. **روغن معدنی**[۳] یک روغن شفاف غلیظ است که مواد مدفوعی را لغزنده می‌کند، جذب آب از مدفوع را به تأخیر می‌اندازد. از آن برای پیشگیری و درمان مدفوع متراکم در کودکان کم سن و بزرگسالان ناتوان استفاده می‌شود. خوش‌طعم نیست اما ممکن است با آب میوه مخلوط شود. آسپیراسیون می‌تواند منجر به پنومونیت شدید لیپیدی شود. مصرف طولانی مدت می‌تواند جذب ویتامین‌های محلول در چربی را مختل کند (A, D, E, K).

ملین‌های اسموتیک

کولون نمی‌تواند مایع مدفوعی را تغلیظ یا رقیق نماید. مایع مدفوع در طول کولون ایزوتونیک است. ملین‌های اسموتیک محلول هستند اما ترکیبات غیرقابل جذبی هستند که منجر به افزایش مایع بودن مدفوع به علت افزایش اجباری مایع مدفوعی می‌شوند.

قندها یا نمک‌های غیرقابل جذب

این عوامل ممکن است برای درمان یبوست حاد یا پیشگیری از یبوست مزمن به‌کار بروند. **هیدروکسید منیزیم (شیر منیزی)**[۴] ملین اسموتیک رایجی است. نباید برای دوره‌های طولانی مدت در بیماران دچار ناکارآمدی کلیه به علت خطر هیپرمنیزیمی، استفاده شود. **سوربیتول** و **لاکتولوز** قندهای غیرقابل جذبی هستند که می‌توان برای پیشگیری یا درمان یبوست مزمن استفاده کرد. این قندها به وسیله باکتری‌های کولون متابولیزه می‌شوند، نفخ و کرامپ‌های شدید ایجاد می‌کنند.

دوز بالای عوامل فعال اسموتیکی موجب تخلیه فوری روده (Purgation) طی ۳-۱ ساعت می‌شود. حرکت سریع آب به دیستال روده باریک و کولون منجر به مدفوع با حجم بالای مایع می‌شود که سپس با آسودگی سریع از یبوست دنبال می‌شود. چندین داروی مسهل و ملین در دسترس است که ممکن است در درمان یبوست حاد و پاکسازی روده پیش از پروسه‌های جراحی (برای مثال کولونوسکوپی) مصرف شود. این داروها شامل منیزیم سیترات و محلول سولفات و یا ترکیب منیزیم اکساید و سدیم پیکوسولفات و سیترات (prepopik) می‌باشد. هنگام مصرف این عوامل، بسیار مهم است که بیمار با دریافت مایعات خوراکی افزایش یافته برای جبران از دست دادن آب از مدفوع به اندازه کافی هیدراته باقی بماند. فسفات سدیم اغلب باعث هیپرفسفاتمی، هیپوکلسمی، هیپرناترمی و هیپوکالمی می‌شود. گرچه این اختلالات الکترولیتی در بیشتر بیماران از نظر بالینی قابل توجه نیستند، ممکن است منجر به آریتمی‌های قلبی یا نارسایی حاد کلیوی ناشی از رسوب فسفات کلسیم در لوله‌ها (نفروکلسینوز) شوند. فرآورده‌های فسفات سدیم در بیمارانی که نحیف یا مسن‌تر هستند، نارسایی کلیوی دارند، بیماری قلبی قابل توجه دارند، یا قادر به حفظ هیدراسیون کافی در طی آماده‌سازی روده نیستند، نباید مصرف شوند.

پلی‌اتیلن گلیکول متوازن[۵]

محلول‌های لاواژ حاوی **پلی‌اتیلن گلیکول (PEG)** برای پاک‌سازی کامل کولونی برای فرآیندهای اندوسکوپی دستگاه گوارشی استفاده می‌شوند. این محلول‌های متعادل، ایزوتونیک حاوی قندی بی‌اثر، غیرقابل جذب، فعال از نظر اسموتیکی (PEG) به همراه سولفات سدیم، کلرید سدیم، بی‌کربنات سدیم و کلرید پتاسیم هستند. محلول طوری طرح شده که هیچ شیفت قابل توجه مایع یا الکترولیت داخل وریدی روی نمی‌دهد. بنابراین برای تمام بیماران ایمن هستند. برای پاکسازی کامل روده ۱ تا ۲ لیتر از محلول باید به سرعت هضم شود (در طی ۲-۱ ساعت) در عصر روز قبل از پروسه و مجدد ۴ تا ۶ ساعت پیش از پروسه پاکسازی روده تسریع یابد. برای درمان پیشگیرانه یبوست مزمن، دوزهای اندک پودر PEG ممکن است با آب یا آب میوه مخلوط شود. (۱۷ گرم در ۸ اونس) و روزانه مصرف شود. برخلاف سوربیتول یا لاکتولوز، PEG کرامپ یا نفخ قابل‌توجهی ایجاد نمی‌کند.

ملین‌های تحریک‌کننده

ملین‌های تحریک‌کننده[۶] (Cathartics) حرکت روده‌ای را از طریق تعدادی مکانیسم که به خوبی شناخته نشده، القا می‌کند. از جمله این مکانیسم‌ها تحریک سیستم عصبی روده‌ای و ترشح مایع و الکترولیت کولونی است. نگرانی‌هایی وجود دارد که مصرف طولانی مدت ملین‌های تحریک‌کننده، ممکن است

1- Docusate
2- Glycerin suppository
3- Mineral oil
4- Magnesium oxide (milk of magnesia)
5- Balanced polyethylene glycol
6- Stimulant laxatives

منجر به وابستگی و تخریب شبکه میانتریک شود و سبب آتونی و اتساع کولونی گردد. پژوهش‌های اخیر حاکی از آن است که مصرف طولانی مدت این عوامل احتمالاً در اکثر بیماران ایمن است. ملین‌های تحریک‌کننده ممکن است به صورت درازمدت نیاز باشد، به خصوص در بیمارانی که اختلال نورولوژیکی دارند و در بیماران محدود به بستر در تسهیلات مراقبتی درازمدت.

مشتقات آنتراکینون[1]

آلو[2]، **سنا**[3] و **کاسکارا**[4] به طور طبیعی در گیاهان تولید می‌شوند. این ملین‌ها جذب ضعیفی دارند و بعد از هیدرولیز در کولون، حرکتی در روده طی ۱۲–۶ ساعت از زمانی که خوراکی مصرف شوند، و ۲ ساعت از زمانی که رکتال مصرف شوند، ایجاد می‌کنند. مصرف مزمن منجر به ویژگی‌های پیگمانتاسیون قهوه‌ای کولون به نام "ملانوزیس کولی"[5] می‌شود. نگرانی‌هایی وجود دارد که این عوامل ممکن است سرطانزا باشند، اما پژوهش‌های اپیدمیولوژیک حاکی از ارتباط با سرطان کولورکتال نیست.

مشتقات دی‌فنیل متان

بیزاکودیل در فورمولاسیون‌های قرص و شیاف برای درمان یبوست حاد و مزمن در دسترس است. این دارو همچنین در ترکیب با محلول‌های PEG برای پاکسازی کولون قبل از کولوسکوپی، به‌کار می‌رود. دارو باعث القای حرکات روده، ۶ تا ۱۰ ساعت پس از مصرف خوراکی و ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از استفاده رکتال می‌شود. جذب سیستمیک بسیار کمی داشته و برای مصرف حاد و طولانی‌مدت ایمن به نظر می‌رسد.

فعال‌کننده کانال کلرید

لوبیپروستون مشتق پروستانوئیک اسید است که برای استفاده در یبوست مزمن و سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) با یبوست غالب، طبقه‌بندی شده است. دارو با تحریک کانال کلرید نوع ۲ (ClC-2) در رودهٔ کوچک عمل می‌کند. این عمل باعث افزایش ترشح مایع غنی از کلرید به داخل روده شده که تحرک روده را تحریک کرده و زمان ترانزیت روده را کوتاه می‌کند. بیش از ۵۰٪ بیماران در ۲۴ ساعت اول بعد از گرفتن اولین دوز، یک بار اجابت مزاج را تجربه می‌کنند. به نظر می‌رسد با درمان درازمدت هم کارایی کم نمی‌شود. بعد از قطع مصرف دارو، یبوست ممکن است به شدت قبل از شروع درمان برگردد. لوبیپروستول جذب سیستمیک بسیار کمی دارد، ولی به دلیل افزایش مرگ جنین در خوکچه‌های هندی، برای بارداری در دسته C قرار گرفته است. لوبیپروستون ممکن است به دلیل تأخیر تخلیه معده، موجب ایجاد تهوع در ۳۰٪ بیماران بشود.

لیناکلوتید[6] که به راحتی جذب می‌شود یک پپتید ۱۴– آمینواسیدی است که ترشح کلرید روده‌ای را از طریق چندین مکانیسم تحریک می‌کند اما این دارو در درمان یبوست مزمن و IBS (با یبوست) مصرف می‌شود. لیناکلوتید به گوانیلیل سکیلاز C متصل شده و آن را فعال می‌کند. که سبب افزایش cGMP داخل سلولی شده که تنظیم‌کننده هدایت گرمای ترانس ممبران سیستیک فیبروز (CFTR) را فعال نموده و سبب افزایش ترشح کلر و تسریع در انتقال غشایی می‌شود. لینا کلوتید (۱۴۵mcg بصورت خوراکی یک بار در روز) سبب افزایش حرکات روده به میانگین ۲–۱ برابر شده که در هفته اول پس از درمان رخ می‌دهد. پس از قطع درمان حرکات روده طی مدت یک هفته به میزان طبیعی خود باز می‌گردد. اصلی‌ترین عارضه جانبی آن اسهال، که در ۲۰٪ بیماران رخ می‌دهد، و اسهال شدید در ۲٪ بیماران می‌باشد. لیناکلوتید در دوزهای استاندارد جذب اندکی دارد. و طبقه‌بندی C داروهای مورد مصرف در طی حاملگی است (زیرا در هنگام مصرف در دوزهای بالاتر از ۸۰۰۰ برابر بیشتر از دوز توصیه شده انسانی، در دست سبب مرگ مادران می‌شود) به علت افزایش مرگ و میر در موش‌های جوان در کودکان منع مصرف دارد. (**کروفلمر** مولکولی کوچکی با اثرات مخالف است. این دارو مهارکننده کانال CFTR است که در درمان اسهال ناشی HIV مورد مصرف دارد.)

آنتاگونیست‌های گیرنده اوپیوئید

درمان حاد و مزمن با اوپیوئیدها ممکن است با کاهش تحرک روده که منجر به ترانزیت طولانی‌مدت شده و باعث افزایش جذب آب مدفوع می‌گردد، باعث یبوست شود (فصل ۳۱ را ببینید). استفاده از اوپیوئیدها برای درمان درد بعد از جراحی و همین طور اوپیوئیدهای درونزاد ممکن است دوران ایلئوس بعد از عمل را طولانی کند. این اثرات بیشتر با واسطهٔ گیرنده‌های اوپیوئیدی مو (μ) روده انجام می‌گیرند. دو آنتاگونیست انتخابی گیرنده اوپیوئیدی μ به صورت تجاری در دسترس است.

1- Anthraquinone derivatives
2- Aloe
3- Senna
4- Cascara
5- Melanosis coli
6- Linaclotide

متیل‌نالترکسون[1] بروماید و آلویموپان[2]. چون این عوامل فوری از سد خونی مغزی عبور نمی‌کنند، گیرنده‌های اوپیوئید μ محیطی را بدون تأثیر بر اثرات ضد دردی داخل سیستم عصبی مرکزی، مهار می‌کنند. متیل‌نالتروکسون برای درمان یبوست ایجاد شده با اوپیوئید در بیمارانی که برای بیماری پیشرفته که پاسخ کافی به سایر عوامل ندارد، درمان تسکینی دریافت می‌کنند، مورد تأیید قرار گرفته است. دارو به صورت تزریق زیرجلدی (۰/۱۵mg/kg) هر ۲ روز یک بار به‌کار می‌رود. آلویموپان برای درمان کوتاه‌مدت برای کوتاه‌کردن دورهٔ ایلئوس پس از جراحی در بیماران بستری که تحت قطع جراحی روده بزرگ یا کوچک قرار گرفته‌اند، مورد تأیید قرار گرفته است. آلویموپان (کپسول ۱۲ میلی‌گرم) به صورت خوراکی ۵ ساعت قبل از جراحی و دوبار در روز بعد از جراحی تا وقتی عملکرد روده ترمیم شود، ولی نه برای بیش از ۷ روز، به‌کار می‌رود. به دلیل امکان سمیت قلبی عروقی، آلویموپان در حال حاضر فقط محدود به استفاده کوتاه‌مدت در بیماران بستری شده است.

آگونیست‌های گیرنده سروتونین $5\text{-}HT_4$

تحریک گیرنده‌های $5\text{-}HT_4$ بر پایانه پیش سیناپسی اعصاب آوران اولیه داخلی زیرمخاط، آزادسازی انتقال دهنده عصبی‌شان را افزایش می‌دهند که شامل پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین است که نورون‌های روده‌ای درجه دوم را تحریک می‌کند تا رفلکس پریستالتیک را پیش ببرد (شکل ۴-۶۲). این نورون‌های روده‌ای انقباضی پروگزیمال روده (از راه استیل کولین و ماده P) و شل‌شدن دیستال روده (از راه اکسید نیتریک و پپتید روده‌ای وازواکتیو) را افزایش می‌دهد.

تگاسرود[3] آگونیست نسبی $5\text{-}HT_4$ سروتونین است که تمایل زیادی برای گیرنده‌های $5\text{-}HT_4$ داشته ولی اتصال قابل ملاحظه‌ای به گیرنده‌های $5\text{-}HT_3$ یا دوپامین ندارد. تگاسرود برای درمان بیماران با یبوست مزمن و IBS با یبوست غالب مورد تأیید قرار گرفت، اخیراً جمع‌آوری شده است. پروکالوپراید[4] آگونیستی با تمایل زیاد به $5\text{-}HT_4$ است که در اروپا (اما نه در آمریکا) برای درمان یبوست در زنان در دسترس است که در توسعه بالینی قرار دارد. برعکس سیزاپراید و تگاسرود، به نظر نمی‌رسد این دارو تمایل قابل توجهی به کانال‌های hERG یا $5\text{-}HT_{1B}$ داشته باشد. به تازگی در سه تحقیق بالینی ۱۲ هفته‌ای در بیماران با یبوست مزمن شدید، این دارو موجب افزایش قابل‌توجهی در حرکات روده در مقایسه با دارونما شده است. کارایی درازمدت و ایمن این عامل نیاز به تحقیق بیشتر دارد.

■ عوامل ضد اسهال

عوامل ضد اسهال ممکن است به صورت ایمن در بیماران مبتلا به اسهال حاد خفیف تا متوسط استفاده شود. با این وجود، این داروها نباید در بیماران با اسهال خونی، تب بالا و سمیت سیستمیک، به علت خطر بدترشدن شرایط زمینه، استفاده شوند. مصرف آنها در بیمارانی که اسهال با وجود درمان بدتر می‌شود، باید قطع گردد. عوامل ضد اسهال برای کنترل اسهال مزمن ناشی از شرایطی مثل سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) یا بیماری التهابی روده (IBD) استفاده می‌شود.

آگونیست‌های اوپیویید

چنان‌که در گذشته ذکر شد، اوپیوئیدها اثرات یبوست‌زایی قابل توجهی دارند (فصل ۳۱ را ببینید). آنها فعالیت فاز یک سگمان‌کننده کولونی را از طریق مهار پیش سیناپسی اعصاب کولینرژیک در شبکه‌های زیر مخاطی و میانتریک افزایش می‌دهند و منجر به افزایش زمان حرکت کولونی و جذب آب مدفوع می‌شوند. آنها هم چنین حرکات توده‌ای کولون و رفلکس گاستروکولیک را می‌کاهند. اگرچه تمام اپیوییدها اثرات ضد اسهالی دارند، اثرات سیستم عصبی مرکزی و قدرت ایجاد اعتیاد، فواید اکثر آنها را محدود کرده است.

لوپرامید[5] یک آگونیست اپیویید بدون نسخه از سد خونی مغزی عبور نمی‌کند و ویژگی‌های ضددرد یا قدرت ایجاد اعتیاد ندارد. تحمل به مصرف طولانی مدت آن گزارش نشده است. به طور معمول با دوز ۲mg روزانه ۴-۱ مرتبه تجویز می‌شوند. دیفنوکسیلات[6] آگونیست اپیویید دیگری است که خواص ضددرد با دوز استاندارد ندارد، با این وجود، دوزهای بالاتر، اثرات سیستم عصبی مرکزی دارد و مصرف طولانی مدت می‌تواند منجر به وابستگی به اپیویید شود. ترکیبات تجاری به طور معمول شامل مقادیر اندک آتروپین برای جلوگیری از مصرف بیش از حد هستند (۲/۵mg دیفنوکسیلات به همراه ۰/۰۲۵mg آتروپین). ترکیبات ضد کولینرژیک آتروپین ممکن است در فعالیت ضد اسهالی دخیل باشند.

1- methylnaltrexone
2- alvimopan
3- Tegaserod
4- Prucalopride
5- Loperamide
6- Diphenoxylate

ترکیبات کلوییدی بیسموت

مبحث عوامل محافظت‌کننده مخاط را ببینید.

رزین‌های متصل‌شونده به نمک صفرا

نمک‌های صفراوی کونژوگه به طور طبیعی در ایلیوم انتهایی جذب می‌شوند. بیماری ایلیوم انتهایی (مانند بیماری کرون) یا خارج‌کردن جراحی، منجر به سوءجذب نمک‌های صفراوی می‌شوند، که ممکن است سبب اسهال ترشحی کولونی شود. رزین‌های متصل شونده به نمک صفرا، **کلستیرامین**[1]، **کلستیپول**[2] یا **کلسولام**[3] ممکن است اسهال ایجاد شده توسط اسیدهای صفراوی بیش از حد در مدفوع را کاهش دهد (فصل ۳۵ را ببینید). این فرآورده‌ها به صورت پودر و قرص موجود بوده و می‌توان آنها را روزانه ۳-۱ مرتبه قبل از وعده‌های غذایی مصرف نمود. اثرات جانبی شامل نفخ، بادکردن شکم، یبوست و تراکم مدفوع است. در بیماران با کاهش ذخیره اسید صفراوی در گردش، برداشت بیشتر اسیدهای صفراوی ممکن است منجر به تشدید سؤجذب چربی شود. کلستیرامین و کلستیپول به تعدادی از داروها متصل می‌شوند و جذب آنها را می‌کاهند؛ بنابراین آنها را نباید تا ۲ ساعت بعد از مصرف داروهای دیگر تجویز کرد. به نظر نمی‌رسد کلسولام تأثیر قابل توجهی روی جذب داروهای دیگر داشته باشد.

اکترئوتاید[4]

سوماتواستاتین[5] پپتید ۱۴ اسید آمینه‌ای است که در دستگاه گوارش و پانکراس از سلول‌های پاراکرین، سلول‌های D و اعصاب روده‌ای و هیپوتالاموس آزاد می‌شود (فصل ۳۷ را ببینید). سوماتواستاتین یک پپتید تنظیم‌کننده کلیدی است که اثرات فیزیولوژیک متعددی دارد:

۱. ترشح هورمون‌ها و انتقال‌دهنده‌های بی‌شماری را مهار می‌کند، از جمله: گاسترین، کوله‌سیستوکینین، گلوکاگن، هورمون رشد، انسولین، سکرتین، پلی‌پپتید پانکراسی، پپتید روده‌ای وازواکتیو و 5-HT.
۲. ترشح مایع روده‌ای و ترشح پانکراسی را کاهش می‌دهد.
۳. حرکت دستگاه گوارش را آهسته می‌کند و انقباض کیسه صفرا را مهار می‌کند.
۴. منجر به کاهش جریان خون پورت و طحالی می‌شود.
۵. ترشح برخی از هورمون‌های هیپوفیز قدامی را مهار می‌کند.

فواید بالینی سوماتواستاتین با نیمه عمر کوتاه آن در جریان خون (۳ دقیقه) زمانی که به صورت داخل وریدی تزریق می‌شود محدود می‌گردد. **اکترئوتاید** اکتاپپتید صناعی با عملکرد مشابه سوماتواستاتین است. زمانی که به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود. نیمه عمر سرمی ۱/۵ ساعتی دارد. ممکن است به صورت زیرجلدی تزریق شود که منجر به طول اثری ۱۲-۶ ساعته می‌شود. ترکیب طولانی اثرتری نیز برای مصرف انباشته داخل عضلانی ۱ بار ماهانه موجود است.

کاربردهای بالینی

۱. مهار اثرات تومور اندوکرین — دو تومور نورواندوکرین دستگاه گوارشی (کارسینویید، VIPoma) سبب اسهال ترشحی و علایم سیستمیک شامل برافروختگی و ویزینگ می‌شوند. در بیماران با تومورهای علامت‌دار پیشرفته که قابل برداشت کامل با جراحی نیستند، اکترئوتاید اسهال ترشحی و علایم سیستمیک را از راه مهار ترشح هورمون می‌کاهد و ممکن است پیشرفت تومور را آهسته کند.

۲. سایر علل اسهال — اکترئوتاید، ترشح روده‌ای را مهار می‌کند و اثرات وابسته به دوز روی تحرک روده دارد. در دوز کم (50mg زیرجلدی) تحرک را تحریک می‌کند در حالی که در مقادیر بالاتر (100-250mcg زیرجلدی) تحرک را مهار می‌کند. اکترئوتاید در دوزهای بالاتر برای درمان اسهال ناشی از واگوتومی یا سندرم دامپینگ، و اسهال ناشی از سندرم روده کوتاه یا AIDS مؤثر است. اکترئوتاید در دوزهای کم (50mcg زیرجلدی) برای تحریک تحرک روده باریک در بیماران با افزایش رشد باکتریایی روده باریک یا انسداد کاذب روده‌ای ثانویه به اسکلرودرمی استفاده شده است.

۳. سایر کاربردها — از آنجایی که ترشح پانکراسی را مهار می‌کنند، اکترئوتاید ممکن است در بیماران با فیستول پانکراسی ارزشمند باشد. نقش اکترئوتاید در درمان تومورهای هیپوفیز مانند آکرومگالی در فصل ۳۷ بحث شده است. اکترئوتاید گاهی در خونریزی گوارشی استفاده می‌شود (ادامه مطلب را ببینید).

1- Cholestyramine
2- Colestipol
3- Colesevelam
4- Octreotide
5- Somatostatin

عوارض جانبی

ترشح پانکراسی مختل ممکن است استئاتوره ایجاد کند که می‌تواند سبب کمبود ویتامین محلول در چربی شود. تغییرات در حرکت دستگاه گوارش، تهوع، درد شکمی، نفخ و اسهال از جمله این عوارض است. به علت مهار انقباض کیسه صفرا و تغییرات در جذب چربی، مصرف طولانی مدت اکترئوتاید می‌تواند سبب تشکیل لجن یا سنگ‌های صفراوی در ۵۰ درصد بیماران شود که به ندرت منجر به ایجاد کله‌سیستیت حاد می‌شود. از آنجا که اکترئوتاید، تعادل بین انسولین، گلوکاگن و هورمون رشد را تغییر می‌دهد، هیپرگلیسمی و به‌ندرت هیپوگلیسمی (معمولاً خفیف) می‌تواند رخ بدهد. درمان طول کشیده با اکترئوتاید می‌تواند منجر به هیپوتیروییدی گردد اکترئوتاید همچنین می‌تواند سبب برادی‌کاردی شود.

■ داروهای مصرفی در درمان سندرم روده تحریک‌پذیر

سندرم روده تحریک‌پذیر[1] (IBS)، اختلال ایدیوپاتیک مزمن عودکننده است که با ناراحتی شکم درد، نفخ، اتساع یا کرامپ به همراه تغییرات عادات روده‌ای به صورت اسهال، یبوست یا هر دو توصیف می‌شود. با دوره‌هایی از درد شکمی یا ناتوانی، بیماران متوجه تغییر در تکرار یا قوام مدفوع خود می‌شوند.

درمان‌های فارماکولوژیک برای IBS در راستای رفع درد شکمی و ناراحتی و بهبود عملکرد روده‌ای عمل می‌کنند. برای بیماران با اسهال غالب، عوامل ضد اسهال به خصوص لوپرامید[2]، در کاهش دفعات مدفوع و فوریت، کمک‌کننده است. در بیماران با یبوست غالب، مکمل‌های فیبر ممکن است سبب نرم‌شدن مدفوع و کاهش زورزدن شود، با این وجود تولید افزایش یافته گاز ممکن است نفخ و ناراحتی شکمی را تشدید کند. بنابراین، ملین‌های اسموتیک به خصوص شیر منیزی، به طور شایع برای نرم‌کردن مدفوع و تسریع سنتزکردن دفعات مدفوع به‌کار می‌روند.

برای درد شکمی مزمن، دوزهای اندک ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای (مانند آمی‌تریپتیلین یا دزیپرامین، ۱۰–۵۰mg/d) به نظر کمک‌کننده می‌رسد (فصل ۳۰ را ببینید). این عوامل با این دوزاژ هیچ اثری بر خلق ندارند، اما ممکن است فرآیندهای مرکزی اطلاعات آوران احشایی را تغییر دهند. ویژگی‌های آنتی‌کولینرژیک این عوامل ممکن است اثراتی بر حرکت و ترشح گوارشی داشته باشد، دفعات مدفوع و مایع‌بودن آن را کاهش دهد. سرانجام اینکه، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای ممکن است گیرنده‌های انتقال‌دهنده‌های روده‌ای مانند سروتونین را تغییر دهند و حس آوران احشایی را تحت تأثیر قرار دهد.

بسیاری عوامل دیگر موجود هستند که به خصوص برای درمان IBS تهیه شده‌اند.

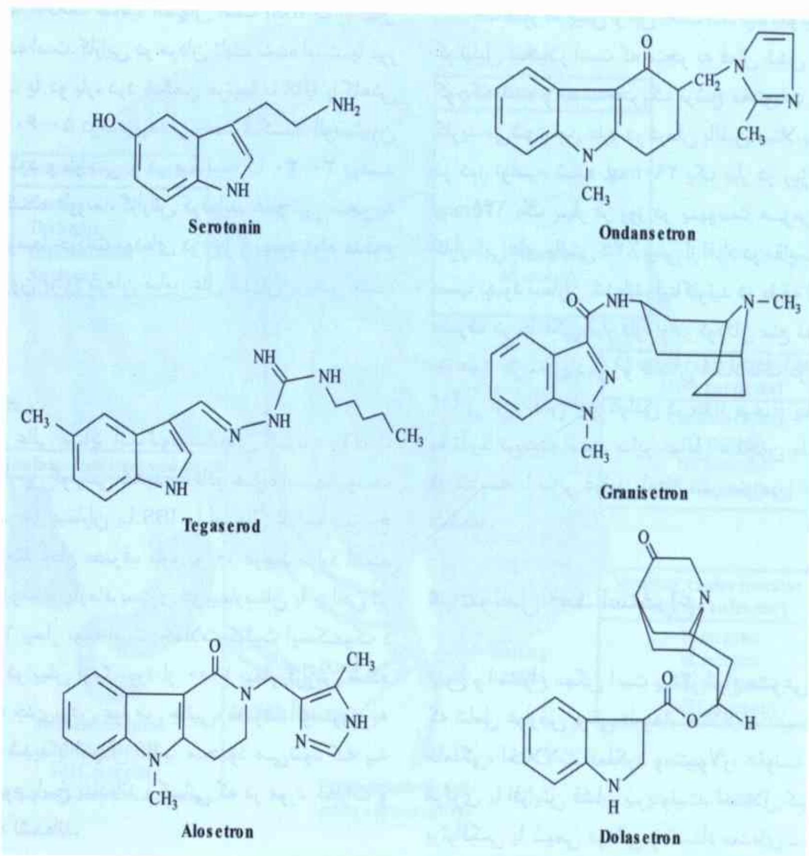
ضداسپاسم‌ها (آنتی‌کولینرژیک‌ها)

بعضی داروها از راه عملکردهای ضد اسپاسم موجب آسودگی از درد شکمی یا ناراحتی می‌شوند. هرچند، اسپاسم روده باریک یا بزرگ به عنوان علت اصلی علایم در بیماران با سندرم روده تحریک‌پذیر شناخته نشده است. ضد اسپاسم‌ها به طور عمده از طریق فعالیت‌های آنتی‌کولینرژیکی عمل می‌کنند. داروهای شایع مورد استفاده شامل دی‌سیکلومین[3] و هیوسیامین[4] است (فصل ۸ را ببینید). این داروها، گیرنده‌های کولینرژیک موسکارینی در شبکه روده‌ای و عضله صاف را مهار می‌کنند. کارآیی ضد اسپاسم‌ها برای رهایی از علایم شکمی هرگز به شکل قانع‌کننده‌ای توضیح داده نشده است. در دوزهای کم، آنها اثرات اتونومیک حداقلی دارند. با این وجود، در دوزهای بالاتر، اثرات جانبی آنتی‌کولینرژیک واضحی دارند، که شامل خشکی دهان، اختلالات دید، احتباس ادراری و یبوست است. به این دلایل، ضد اسپاسم‌ها کمتر استفاده می‌شوند.

آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین $5\text{-}HT_3$

چنانچه بحث شد گیرنده‌های $5\text{-}HT_3$ در دستگاه گوارش، حس دردآوران احشایی را از طریق نورون‌های حسی خارجی از روده تا طناب نخاعی و سیستم عصبی مرکزی فعال می‌کنند. مهار گیرنده‌های $5\text{-}HT_3$ آوران گوارشی ممکن است حس آوران احشایی ناخوشایند را کاهش دهد که شامل تهوع، نفخ و درد می‌باشد. مسدودشدن گیرنده‌های $5\text{-}HT_3$ مرکزی، پاسخ مرکزی به تحریک آوران احشایی را می‌کاهند، به علاوه مسدودشدن گیرنده $5\text{-}HT_3$ در پایانه‌های نورون‌های کولینرژیک روده‌ای، تحریک کولونی را مهار می‌کند، به خصوص در کولون چپ، زمان کل انتقال کولونی افزایش می‌یابد.

1- Irritable bowel syndrome
2- Loperamide
3- Dicyclomine
4- HYoscyamine



شکل ۵-۶۲. ساختار شیمیایی سروتونین؛ آنتاگونیست‌های 5-HT_3 اندانسترون، گرانیسترون، دوداسترون، و آلوسترون؛ و آگونیست نسبی 5-HT_4 تکاسرود.

آلوسترون[۱] آنتاگونیست 5-HT_3 است که برای درمان بیماران دچار سندرم روده تحریک‌پذیر شدید با اسهال تأیید شده است (شکل ۵-۶۲). چهار آنتاگونیست دیگر 5-HT_3 (اندانسترون[۲]، گرانیسترون[۳]، دولاسترون[۴] و پالونوسترون[۵]) برای درمان و پیشگیری تهوع و استفراغ تأیید شده‌اند (مبحث ضد استفراغ‌ها را مطالعه کنید)؛ با این وجود کارایی آنها در درمان سندرم روده تحریک‌پذیر مشخص نشده است. تفاوت این آنتاگونیست‌های 5-HT_3 که اثرات فارماکودینامیکی آنها را مشخص می‌کند، به خوبی مطالعه نشده است.

فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

آلوسترون، آنتاگونیست بسیار قوی و انتخابی گیرنده 5-HT_3 است. به سرعت از دستگاه گوارش با فراهمی زیستی ۶۰-۵۰ درصد و نیمه عمر پلاسمایی ۱/۵ ساعت، جذب می‌شود اما طول اثر کمی طولانی‌تری دارد. متحمل متابولیسم سیتوکروم P450 کبدی گسترده‌ای به همراه دفع کلیوی بیشتر متابولیت‌ها می‌شود. آلوسترون با گرایش زیادی متصل می‌شود و بسیار آهسته‌تر از سایر آنتاگونیست‌ها، از گیرنده 5-HT_3 جدا می‌شود که ممکن است مسئول اثر طولانی آن باشد.

کاربردهای بالینی

آلوسترون برای درمان زنان دچار سندرم روده تحریک‌پذیر

1- Alosetron
2- Ondansetron
3- Granisetron
4- Dolasetron
5- Palonosetron

شدید که در آنها علامت غالب اسهال است (IBS با اسهال غالب)، تأیید شده است. کارایی در مردان ثابت نشده است. با دوز ۱mg روزانه یک یا دو بار، درد شکمی مرتبط با IBS را کاهش می‌دهد. تقریباً ۶۰–۵۰ درصد بیماران، مصرف‌کنندهٔ آلوسترون رهایی کافی از درد و ناراحتی را در مقایسه با ۴۰–۳۰ درصد بیماران مصرف‌کننده دارونما، گزارش کرده‌اند. همچنین منجر به کاهش تعداد متوسط حرکات روده‌ای در روز و بهبود قوام مدفوع می‌شود. آلوسترون برای درمان سایر علل اسهال بررسی نشده است.

عوارض جانبی

در مقابل ایمنی عالی سایر آنتاگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_3$، آلوسترون با عوارض گوارشی شدید اما نادر همراه است. یبوست در بیش از ۳۰درصد بیماران با IBS با اسهال غالب نیز رخ می‌دهد، که نیازمند قطع مصرف دارو در ۱۰ درصد موارد است. عوارض جدی یبوست نیازمند بستری در بیمارستان یا جراحی در ۱ مورد از ۱۰۰۰ بیمار بوده است. حملات کولیت ایسکمیک - گاهی کشنده - در بیش از ۳ مورد از ۱۰۰۰ بیمار گزارش شده است. با توجه به جدی‌بودن عوارض جانبی، مصرف آلوسترون به زنان دچار IBS شدید با اسهال غالب محدود می‌شود که به درمان‌های موسوم پاسخ نداده‌اند و کسانی که در مورد خطرات و فواید نسبی آگاه نشده‌اند.

تداخلات دارویی

با وجود متابولیزه‌شدن با تعدادی از آنزیم‌های CYP، آلوسترون به نظر نمی‌رسد تداخلات واضح بالینی با سایر داروها داشته باشد.

فعال‌کننده‌های کانال کلر

همانگونه پیش از این بحث شد، لوبیپروستون یک مشتق اسید پروستانوئیک است که کانال کلریدی نوع ۲ (ClC-2) را در سلول‌های روده کوچک تقویت می‌کند. لوبیپروستون در درمان زنان مبتلا به IBS با یبوست غالب مصرف می‌شود. کارائی آن در IBS به تأیید نرسیده است. دوز توصیه شده برای IBS ,8meg بصورت دوبار در روز (در مقایسه با ۲۴mg هر روز برای یبوست‌های مزمن) می‌باشد. در کارآزمایی‌های بالینی لبیپروستون در مقایسه با پلاسبو تنها به میزان ۸٪ کارآیی بهتری نشان داد. این دارو در لیست C در مصرف دوره حاملگی بوده و بایستی در زنان شیرده مصرف شود.

همانطور که پیش از این بحث شد. **لیناکلوتید** یک آگونیست گوانیلیل سکیلاز است که منجر به فعال شدن CFTR در روده کوچک شده و سبب تحریک ترشح محتویات روده‌ای غنی از کلرید می‌شود. این دارو در درمان بالغین مبتلا به IBS با یبوست در دوز توصیه شده ۲۹۰mcg یک بار در روز (در مقایسه با ۱۴۵mcg یک بار در روز در یبوست مزمن) می‌باشد. در کارآزمایی‌های بالینی ۲۵٪ بیش از افراد در مقایسه با گروه پلاسبو سبب بهبود بیماران شده‌اند. لیناکلوتید در طبقه C داروهای مورد مصرف در حاملگی قرار دارد و در کودکان منع مصرف دارد.

به علت هزینه زیاد آن و فقدان اطلاعات در مورد ایمنی و کارآیی آن، نقش این عوامل در IBS همراه با یبوست هنوز به تأیید نرسیده است. سایر عوامل همچون ملین‌های ارزان‌تر در مقایسه با سایر عوامل (مثلا شیر منیزمی) نیز هنوز تأیید نشده‌اند.

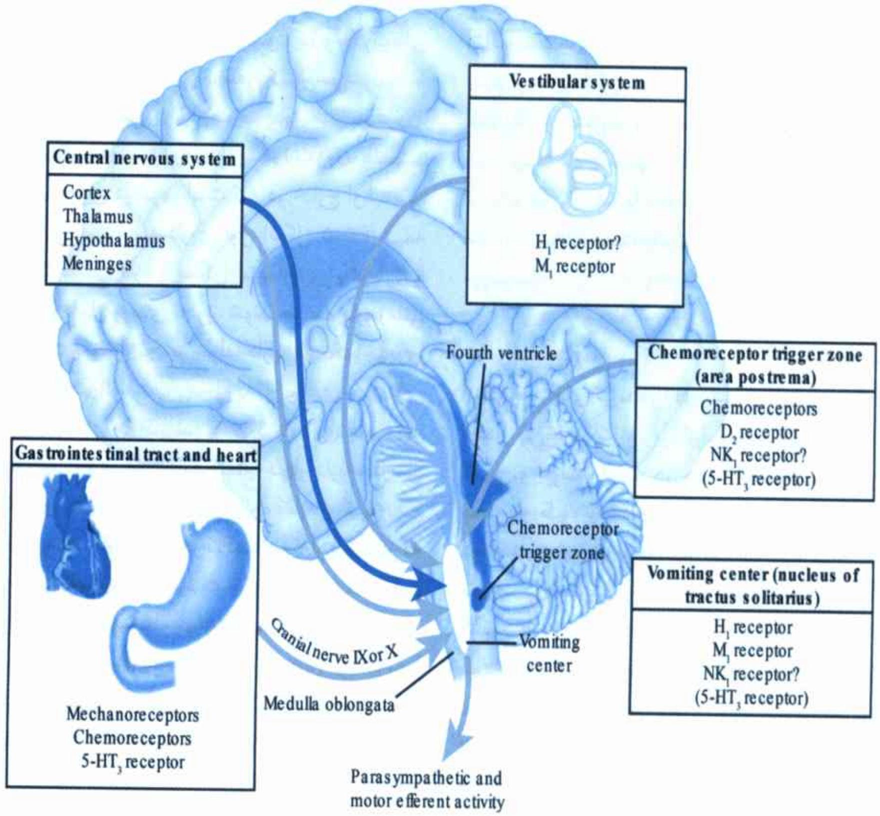
■ عوامل ضد استفراغ

تهوع و استفراغ ممکن است بیانگر انواع متنوعی از شرایط باشند که شامل عوارض برخی داروها، اختلالات، سیستمیک یا عفونت حاملگی، اختلالات عملکرد وستیبولار، عفونت سیستم عصبی مرکزی یا افزایش فشار، پریتونیت، اختلال کبدی، صفراوی، پرتوافکنی یا شیمی درمانی و انسداد معده‌ای - روده‌ای، اختلال حرکتی گوارشی یا عفونت می‌باشد.

پاتوفیزیولوژی

مغز استفراغ در ساقه مغز یک ناحیه نورونی که ارتباط نزدیکی با ناحیه مدولای شبکه مشبک داشته و از طریق تداخل با اعصاب کرانیال VIII و X و شبکه نوروزی در هسته‌های تراکئوس سولیتاریوس که در کنترل تنفس، بزاق و مرکز وازوموتور در تشکیل استفراغ نقش دارد. غلظت‌های بالای گیرنده M_1 موسکارینی، گیرنده H_1 هیستامینی، نوروکینین 1(NK1) و گیرنده سروتونین $5\text{-}HT_3$ در مرکز استفراغ شناسایی شده‌اند (شکل ۶–۶۲).

۱. منطقه حساس شیمیائی یا منطقه postrema در انتهای دمی بطنی چپ وجود دارد. این منطقه خارج از سد خونی و مغزی بوده و در معرض عوامل استفراغ زای موجود در خون یا مایع مغزی - نخاعی قرار دارد. منطقه حساس به شیمیائی از جهت وجود گیرنده‌های D_2 دوپامینی و اوپیوئیدی و



شکل ۶-۶۲. مسیرهای عصبی درگیر در پاتوژنز تهوع و استفراغ (متن را ببینید).

گیرنده‌های سروتونینی $5\text{-}HT_3$ و گیرنده NK_1 بسیار غنی است.

۲. سیستم وستیبولار در بیماری حرکت از طریق اعصاب کرانیال VIII اهمیت دارد. این دارو در گیرنده‌های M_1 موسکارینی و هیستامینی H_1 نقش دارد.

۳. اعصاب آوران نخاعی و واگی که از مجرای گوارش خارج می‌شوند غنی از گیرنده‌های $5\text{-}HT_3$ هستند. تحریک مخاط گوارشی توسط داروهای شیمی درمانی، رادیوتراپی، انبساط گوارشی، یا عفونت حاد گوارشی منجر به رهاسازی سروتونین مخاطی و فعال شدن این گیرنده‌ها می‌شود. که سبب تحریک ورودی‌های آوران واگ به مرکز استفراغ و منطقه حساس شیمیایی می‌شود.

۴. سیستم عصبی نقش مهمی را در استفراغ ناشی از اختلالات عصبی، استرس و البته و استفراغ ناشی از کموتراپی سرطان دارد.

شناسایی نوروترانسمیترهای مختلف درگیر در استفراغ توسعه انواع مختلف داروهای ضد استفراغ که تمایلی به انواع گیرنده‌ها داشته باشند را دچار تحول نموده است. ترکیب عوامل ضد استفراغ با مکانیسم‌های مختلف اثر اغلب کاربرد دارد. بویژه در بیمارانی که استفراغ ناشی از شیمی درمانی دارند مصرف آن بسیار زیاد است.

آنتاگونیست‌های سروتونین $5\text{-}HT_3$

فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده $5\text{-}HT_3$، ویژگی‌های ضد استفراغی قدرتمندی دارد که به‌طور نسبی از راه انسداد مرکزی گیرنده $5\text{-}HT_3$ در مرکز استفراغ و ناحیه راه‌اندازی کمورسپتور اما بیشتر از راه مهار کردن گیرنده‌های محیطی $5\text{-}HT_3$ در اعصاب آوران روده‌ای واگ و نخاع، عمل می‌کنند. عملکرد ضد استفراغی

این عوامل به استفراغ قابل انتساب به تحریک واگ (برای مثال بعد از جراحی) و شیمی درمانی محدود می‌شود؛ سایر محرک‌های استفراغ مانند بیماری حرکت به‌طور ضعیفی کنترل می‌شوند.

چهار عامل در دسترس در ایالات متحده، **اندانسترون**، **گرانیسترون**، **دولاسترون** و **پالونسترون** هستند (**تروپی‌سترون** داروی دیگری است که در خارج از ایالات متحده در دسترس است). سه داروی اول (شکل ۵-۶۲) نیمه عمر سرمی ۹-۴ ساعت دارد و ممکن است روزی یک بار به صورت خوراکی یا داخل وریدی تجویز شوند. هر سه دارو زمانی که با دوز یا قدرت یکسان تجویز شوند، کارایی و تحمل‌پذیری قابل مقایسه‌ای دارند. پالونسترون عامل داخل وریدی جدیدتری است که گرایش بیشتری به گیرنده $5\text{-}HT_3$ دارد و نیمه عمر سرمی طولانی ۴۰ ساعته دارد. تمام چهار دارو متحمل متابولیسم کبدی گسترده‌ای شده و از راه کلیه و کبد دفع می‌گردند. با این وجود، کاهش دوز در سالمندان بیمار یا کسانی که دچار نارسایی کلیه هستند، لازم نیست. برای بیماران با نارسایی کلیه، کاهش دوز ممکن است در مورد اندانسترون نیاز باشد.

آنتاگونیست‌های سروتونین $5\text{-}HT_3$ گیرنده‌های دوپامین یا موسکارینی را مهار نمی‌کنند. آنها اثراتی بر حرکت مری یا معده ندارند اما ممکن است انتقال کولونی را کند کنند.

کاربردهای بالینی

۱. تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی ــ آنتاگونیست‌های $5\text{-}HT_3$، عوامل اصلی پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی هستند. زمانی که به تنهایی مصرف شوند، این داروها کارایی کم داشته یا هیچ کارایی در پیشگیری تهوع و استفراغ تأخیری ندارند (یعنی بالای ۲۴ ساعت بعد از شیمی‌درمانی). تزریق دارو به صورت تک دوز داخل وریدی، ۳۰ دقیقه قبل از شیمی درمانی با دوزهای زیر ممکن است کارایی یکسانی داشته باشد: اندانسترون، ۸mg یا گرانیسترون ۱mg؛ دولاسترون ۱۰۰mg؛ یا پالونسترون ۰/۲۵mg. تک دوز خوراکی ۱ ساعت قبل از شیمی‌درمانی ممکن است تأثیری برابر در رژیم‌های متعاقب داشته باشد. اُندانسترون ۸mg دو بار در روز یا ۲۴mg یک بار در روز؛ گرانیسترون، ۲mg؛ دولاسترون، ۱۰۰mg. اگرچه آنتاگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_3$، تنها داروی مؤثر برای پیشگیری تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی هستند، کارایی آنها با ترکیب درمانی با یک کورتیکواستروپید (دگزامتازون) و آنتاگونیست گیرنده NK_1، افزایش می‌یابد (قسمت پایین ژا ببینید).

۲. تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی و بعد از زایمان ــ آنتاگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_3$ برای پیشگیری یا درمان تهوع و استفراغ بعد از جراحی استفاده می‌شوند، با توجه به اثرات جانبی و افزایش واکنش‌ها به مصرف سایر عوامل ضد استفراغ، آنتاگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_3$ به طور وسیع در این وضعیت استفاده می‌شوند. آنها همچنین در پیشگیری و درمان تهوع و استفراغ بیماران تحت پرتودرمانی به کل بدن یا شکم استفاده می‌شوند.

عوارض جانبی

آنتاگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_3$ عوامل ایمنی هستند که به خوبی تحمل می‌شوند. شایع‌ترین اثرات جانبی گزارش شده، سردرد، گیجی و یبوست است. هر چهار دارو موجب افزایش اندک ولی معنی‌دار طولانی‌شدن فاصله QT می‌شوند، اما با مصرف دولاسترون این اثر برجسته‌تر است. اگرچه آریتمی‌های قلبی با مصرف دولاسترون ارتباطی ندارد، اما در بیماران دچار QT طول کشیده یا در ترکیب با سایر داروهایی که ممکن است QT را طولانی کنند، نباید مصرف شوند (فصل ۱۴ را ببینید).

تداخلات دارویی

هیچ تداخل دارویی با آنتاگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_3$ واضحی گزارش نشده است. هر چهار دارو تحت متابولیسم با سیستم سیتوکروم P450 کبدی قرار می‌گیرند، اما به نظر نمی‌رسد متابولیسم سایر داروها را تحت تأثیر قرار دهند. با این وجود، سایر دارو ممکن است کلیرانس کبدی آنتاگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_3$ را کاهش داده و نیمه عمر آنها را تغییر دهند.

کورتیکواستروئیدها

کورتیکواستروئیدها (دگزامتازون، متیل پردنیزولون) ویژگی‌های ضداستفراغی دارند، اما اساس این اثر نامعلوم است. فارماکولوژی این دسته از داروها در فصل ۳۹ توضیح داده شده است. به نظر می‌رسد، این عوامل به کارایی آنتاگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_3$ را جهت پیشگیری از تهوع و استفراغ حاد و تأخیری در بیماران دریافت‌کننده رژیم متوسط تا بالای تهوع‌زای شیمی درمانی، افزایش دهند. اگرچه انواعی کورتیکواستروئیدهای استفاده شده‌اند، دگزامتازون ۲۰mg-۸ داخل وریدی قبل از شیمی درمانی که با مصرف خوراکی ۸mg/d به مدت ۴-۲ روز ادامه می‌یابد، به طور معمول تجویز می‌شود.

آنتاگونیست‌های گیرنده نوروکینین

آنتاگونیست‌های گیرنده نوروکینین (NK_1) ویژگی‌های ضداستفراغی دارند که از راه بلوک مرکزی در ناحیه Postrema میانجی‌گری می‌شود. **آپرپیتانت**[1] (فرمولاسیون خوراکی) آنتاگونیست بسیار انتخابی گیرنده NK_1 است که از سد خونی مغزی عبور می‌کند و گیرنده‌های NK_1 مغزی را اشغال می‌کند. دارو گرایشی به گیرنده‌های سروتونین، دوپامین یا کورتیکواستروئید ندارد. **فوزاپرپیتانت** فرمولاسیون داخل وریدی است که ظرف ۳۰ دقیقه بعد از انفوزیون تبدیل به آپرپیتانت می‌شود.

فارماکوکینتیک

فراهم زیستی خوراکی آپرپیتان ۶۵ درصد است و نیمه عمر سرمی آن ۱۲ ساعت است. آپرپیتانت توسط کبد و به خصوص مسیر CYP3A4، متابولیزه می‌شود.

کاربردهای بالینی

آپرپیتانت در ترکیب با آنتاگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_3$ و کورتیکواستروییدها برای پیشگیری از تهوع و استفراغ حاد و تأخیری ناشی از رژیم‌های شیمی درمانی بسیار تهوع‌آور استفاده می‌شود. درمان ترکیبی با آپرپیتانت، آنتاگونیست گیرنده $5\text{-}HT_3$ و دگزامتازون از استفراغ حاد در ۹۰–۸۰ درصد بیماران در مقایسه با کمتر از ۷۰ درصد بیماران درمان شده بدون آپرپیتانت، جلوگیری می‌کند. پیشگیری از استفراغ تأخیری در بیش از ۷۰ درصد بیماران تحت درمان ترکیبی در مقایسه با ۵۰–۳۰ درصد بیماران درمان شده بدون آپرپیتانت رخ می‌دهد. آنتاگونیست‌های گیرنده NK_1 را می‌توان به صورت زیر برای مدت ۳ روز تجویز نمود: آپرپیتانت خوراکی ۱۲۵mg یک ساعت قبل از شیمی درمانی، به دنبال آن آپرپیتانت خوراکی ۸۰mg/d به مدت ۲ روز بعد از شیمی درمانی.

عوارض جانبی و تداخلات دارویی

آپرپیتانت ممکن است همراه با خستگی و گیجی و اسهال باشد. دارو با CYP3A4 متابولیزه می‌شود و ممکن است متابولیسم سایر داروهای متابولیزه شونده در مسیر CYP3A4 را مهار کند. عوامل شیمی‌درمانی متعددی توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند، از جمله دوستاکسل، پاکلی‌تاکسل، اتوپوساید، ایرینوتکان، ایماتینایب، وین‌کریستین و وین‌بلاستین. داروهایی که متابولیسم CYP3A4 را مهار می‌کنند، احتمالاً به وضوح سطوح پلاسمایی آپرپیتان را افزایش می‌دهند (مانند کتوکونازول، سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین، نفازودون، ریتوناویر، نلفیناویر، وراپامیل و کینیدین). آپرپیتانت نسبت طبیعی شده بین‌المللی (INR) در بیماران دریافت‌کننده وارفارین را کاهش می‌دهد.

فنوتیازین‌ها و بوتیروفنون‌ها

فنوتیازین‌ها عوامل ضدسایکوتیکی هستند که می‌توانند به علت خواص قوی ضد استفراغی و آرام‌بخشی آنها استفاده شوند (فصل ۲۹ را ببینید). خواص ضداستفراغی فنوتیازین‌ها از راه مهار گیرنده‌های دوپامین و موسکارینی عمل می‌کنند. خواص آرام‌بخشی به علت فعالیت ضد هیستامینی آنها است. داورهایی که به‌طور وسیع به عنوان ضد استفراغ استفاده می‌شوند شامل **پروکلرپرازین**[2]، **پرومتازین**[3] و **تی‌اتیل‌پرازین**[4] است.

بوتیروفنون‌های ضد سایکوز دارای خواص ضداستفراغی به علت مسدودکردن مرکزی دوپامینرژیک نیز هستند (فصل ۲۹ را ببینید). داروی اصلی مورد استفاده **دروپریدول**[5] است که به صورت تزریق داخل عضلانی یا داخل وریدی می‌تواند استفاده شود. در دوزهای ضد استفراغی، دروپریدول بسیار آرام‌بخش است. تاکنون به‌طور گسترده برای تهوع و استفراغ بعد از جراحی، در ترکیب با اپیوییدها و بنزودیازپین‌ها جهت فرآیندهای جراحی و اندوسکوپیک، برای بی‌حسی نورولپتیک و القاء حفظ بی‌حسی موضعی استفاده شده است. اثرات خارج هرمی و افت فشارخون ممکن است باعث استفراغ شود. ممکن است فاصله QT را طولانی کند، به ندرت منجر به حملات کشنده تاکی‌کاردی بطنی شامل Torsades de pointe می‌شود. بنابراین، دروپریدول را نباید در بیماران با QT طولانی استفاده کرد و تنها در بیمارانی که به میزان کافی به دارو دیگر جواب نمی‌دهد، باید استفاده شود.

بنزامیدهای جایگزین شده

بنزامیدهای جایگزین شده شامل **متوکلوپرامید**[6] (که پیش‌تر مورد بحث قرار گرفت) و **تری‌متوبنزامید**[7] می‌باشد. مکانیسم اصلی عملکرد ضد استفراغی آنها، مسدودکردن گیرنده دوپامینی

1- Aprepitant
2- Prochlorperazine
3- Promethazine
4- Thiethylprazine
5- Droperidol
6- Metoclopramide
7- Trimethobenzamide

است. تری‌متوبنزامید[۱] فعالیت ضد هیستامینی نیز دارد. برای پیشگیری و درمان تهوع و استفراغ، متوکلوپرامید ممکن است با دوزی نسبتاً بالا، ۲۰mg-۱۰ خوراکی یا داخل وریدی هر ۶ ساعت تجویز شود. دوز معمول تری‌متوبنزامید ۳۰۰mg خوراکی، ۲۰۰mg از راه رکتال یا ۲۰۰mg تزریق داخل عضلانی است. اثرات جانبی اصلی این آنتاگونیست‌های مرکزی دوپامینی، علائم خارج هرمی است: بی‌قراری، دیس‌تونی، علایم پارکینسونیسم.

آنتی‌هیستامین‌های H_1 و آنتی‌کولینرژیک‌ها

فارماکولوژی عوامل ضدکولینرژیک در فصل ۸ بحث و آنتی‌هیستامین‌های H_1 در فصل ۱۶ بحث شده است. این داروها به تنهایی فعالیت ضداستفراغی ضعیف دارند، اگرچه آنها به‌ویژه برای پیشگیری یا درمان بیماری حرکت مفید هستند. مصرف آنها ممکن است با بروز سرگیجه، آرام‌بخشی، گیجی، خشکی دهان، سیکلوپلژی و احتباس ادراری، محدود شود. **دیفن‌هیدرامین** و یکی از نمک‌های آن، **دیمن‌هیدرینات**، آنتاگونیست‌های هیستامین H_1 نسل اول هستند که خواص ضد کولینرژیکی واضحی دارند. به علت خواص آرام‌بخشی آنها، دیفن‌هیدرامین به طور معمول در ترکیب با سایر ضد استفراغ‌ها برای درمان استفراغ ناشی از شیمی درمانی استفاده می‌شود. **مکلیزین**[۲] یک عامل ضد هیستامینی H_1 با خواص ضد کولینرژیکی است که سبب آرام‌بخشی کمتری می‌شود. مکلیزین برای پیشگیری بیماری حرکت درمان سرگیجه ناشی از اختلال عملکرد لابیرنتی، استفاده می‌شود.

هیوسین[۳] (اسکوپولامین) نمونه اصلی آنتاگونیست گیرنده موسکارینی است و یکی از بهترین عوامل برای پیشگیری از بیماری حرکت است. با این وجود، زمانی که خوراکی یا وریدی مصرف شود، دارای اثرات ضد کولینرژیکی بسیار زیادی است. به صورت برچسب پوستی بهتر تحمل می‌شود. برتری آن به دیمن‌هیدرینات ثابت نشده است.

بنزودیازپین‌ها

بنزودیازپین‌ها مانند لورازپام یا دیازپام، قبل از شروع شیمی درمانی برای کاهش استفراغ مقاوم یا استفراغ ناشی از اضطراب، استفاده می‌شوند. فارماکولوژی این عوامل در فصل ۲۲ آورده شده است.

کانابینوییدها

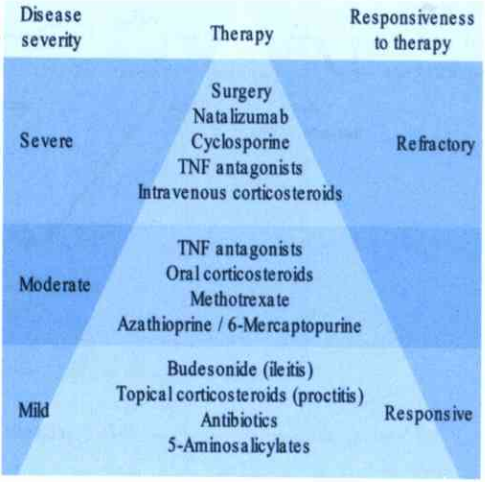
درونابینول[۴]، Δ^9- تتراهیدروکانابینول (THC)، ماده شیمیایی اصلی مؤثر بر روان در ماری‌جوانا است (فصل ۳۲ را ببینید). بعد از مصرف خوراکی، دارو اغلب به طور کامل جذب می‌شود اما متحمل متابولیسم کبدی گذر اول واضحی نیز می‌شود. متابولیت‌های آن طی چندین روز تا هفته به آرامی از ادرار و مدفوع دفع می‌شود. مانند ماری جوانای خام، درونابینول داروی مؤثر بر روان است که به صورت طبی به عنوان محرک اشتها و ضداستفراغ، تجویز می‌شود، اما مکانیسم این اثرات شناخته نشده است. به علت وجود عوامل مؤثرتر، درونابینول امروزه به‌ندرت برای پیشگیری تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی استفاده می‌شود. درمان ترکیبی با فنوتیازین‌ها، عملکرد سینرژیک ضد استفراغی را فراهم می‌آورد که به نظر می‌رسد عوارض جانبی هر دو را کاهش می‌دهد. درونابینول، معمولاً با دوز $5mg/m^2$ درست قبل از شیمی درمانی و در صورت نیاز هر ۴-۲ ساعت استفاده می‌شود. عوارض جانبی شامل سرخوشی، دیس‌فوری، آرام‌بخشی، توهم، خشکی دهان و افزایش اشتها می‌باشند. چند اثر اتونومیک نیز دارد که ممکن است سبب تاکی‌کاردی، تورم ملتحمه و افت فشارخون وضعیتی شود. درونابینول تداخلات دارویی واضحی ندارد اما ممکن است اثرات بالینی سایر عوامل مؤثر بر روان را تقویت کند.

نابیلون[۵] آنالوگ بسیار مشابه THC است که در سایر کشورها در دسترس است و در حال حاضر برای مصرف در ایالات متحده تأیید شده است.

■ داروهای مورد استفاده برای درمان بیماری التهابی روده

بیماری التهابی روده[۶] (IBD) از دو اختلال متمایز تشکیل شده است: کولیت اولسراتیو و بیماری کرون. اتیولوژی و پاتوژنز این اختلالات، نامعلوم باقی‌مانده است. به این دلیل درمان دارویی بیماری التهابی روده اغلب شامل داروهای متعلق به کلاس‌های درمانی مختلف است که مکانیسم‌های متفاوت، اما غیراختصاصی ضد التهابی دارند. داروهای مورد استفاده در بیماری التهابی روده براساس شدت بیماری، پاسخدهی و سمیت دارویی انتخاب می‌شوند (شکل ۷-۶۲).

1- Trimethobenzamide
2- Meclizine
3- Hyoscine
4- Dronabinol
5- Nabilone
6- Inflammatory bowel disease



شکل ۷-۶۲. روش هرمی درمان برای بیماری‌های التهابی روده. انتخاب درمان مبتنی بر هم شدت بیماری و هم پاسخدهی به درمان می‌باشد. عوامل پایین هرم کارایی کمتری داشته ولی عوارض جانبی کمتری هم دارند. داروها ممکن است به تنهایی یا در ترکیبات مختلف مورد استفاده قرار گیرند. بیماران با بیماری خفیف ممکن است با ۵ ـ آمینوسالیسیلات‌ها (با کولیت اولسرو و کولیت کرون)، کورتیکوستروئید موضعی (کولیت اولسرو)، آنتی‌بیوتیک‌ها (کولیت کرون یا بیماری پری‌آنال کرون)، یا بودزوناید (ایلئیت کرون) درمان شوند. بیماران با بیماری متوسط یا بیمارانی که درمان اولیه برای بیماری خفیف در آنها شکست خورده است ممکن است با کورتیکوستروئید خوراکی برای پیشبرد بهبود بیماری؛ تبدیل‌کننده‌های ایمنی (آزاتیوپرین، مرکاپتوپورین، متوتروکسات) برای پیشبرد یا حفظ بهبود بیماری؛ یا آنتی‌بادی‌های ضد TNF مورد درمان قرار گیرند. بیماران با بیماری متوسط که درمان‌های دیگر در آنها شکست خورده یا بیماران با بیماری شدید ممکن است نیازمند کورتیکوستروئید داخل وریدی، آنتی‌بادی‌های ضد TNF یا جراحی باشند. ناتالیزوماب برای بیماران با بیماری کرون شدید که تعدیل‌کننده‌های ایمنی و آنتاگونیست‌های TNF در آنها شکست خورده است، کنار گذاشته می‌شود. سیکلوسپورین بیشتر برای بیمارانی با کولیت اولسرو شدید که یک دوره کورتیکوستروئید داخل وریدی در آنها شکست خورده است، مورد استفاده قرار می‌گیرد.
TNF= فاکتور نکروز تومور.

آمینوسالیسیلات‌ها

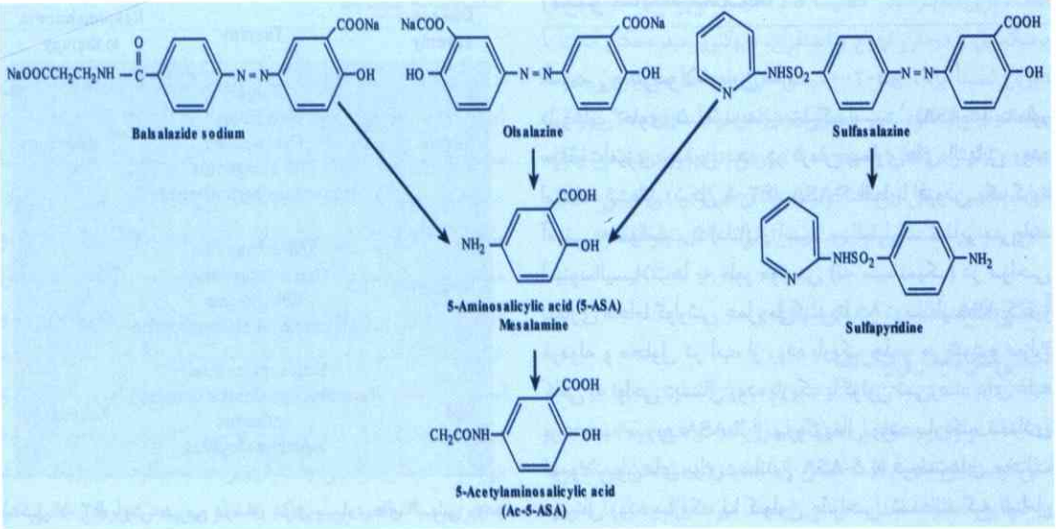
شیمی و فرمولاسیون‌ها

داروهایی حاوی **۵ آمینوسالیسیلیک اسید[1] (5-ASA)** به‌طور موفقیت‌آمیزی چندین دهه در درمان بیماری‌های التهابی روده استفاده شده‌اند (شکل ۸-۶۲). 5-ASA فقط با افزودن یک گروه آمینی به موقعیت ۵ (دلتا) از اسید سالسیلیک تمایز می‌یابد. آمینوسالیسیلات‌ها به طور موضعی (نه سیستمیک) در نواحی بیماری مخاط گوارشی عمل می‌کنند. تا ۸۰ درصد از 5-ASA غیر فرموله و محلول در آب، از روده باریک جذب می‌شود و میزان کافی به نواحی دیستال روده باریک یا کولون نمی‌رسد. برای غلبه بر جذب سریع 5-ASA از پروگزیمال روده باریک، تعدادی فرمولاسیون‌های برای رساندن 5-ASA به قسمت‌های مختلف دیستال روده باریک یا کولون طراحی شده‌اند که شامل **سولفاسالازین**[2]، **اولسالازین**[3]، **بالسالازید**[4] و انواع مختلفی از **مسالامین** است.

۱. ترکیبات آزو ــ سولفاسالازین، باسالازید و اولسالازین حاوی 5-ASA هستند که به وسیله پیوند آزو (N=N) به یک ترکیب خنثی یا مولکول 5-ASA دیگر متصل هستند (شکل ۸-۶۲). در سولفاسالازین، 5-ASA متصل به سولفاپیریدین، در بالسالازید 5-ASA متصل به ۴ آمینو بنزویل بتاآلانین و در اولسالازین، دو مولکول 5-ASA به هم متصل هستند. ساختار آزو به وضوح، جذب داروی اصلی را از روده باریک کاهش می‌دهد. در ترمینال ایلئوم و کولون، باکتری‌های ساکن، پیوند آزو را از راه آنزیم آزوردوکتاز می‌شکنند، 5-ASA فعال را آزاد می‌سازند. در نتیجه، غلظت‌های بالای داروی فعال در ترمینال ایلیوم یا کولون در دسترس قرار می‌گیرد.

۲. ترکیبات مسالامین ــ فرمولاسیون‌های دیگری طراحی شده‌اند که 5-ASA را به طرق مختلفی بسته‌بندی می‌کنند تا به قسمت‌های مختلف روده بزرگ و باریک برسند، این فرمولاسیون‌های 5-ASA به صورت ژنریک تحت عنوان **مسالامین** شناخته می‌شوند. **پنتاسا**[5] یک فرمولاسیون مسالامین است که حاوی میکروگرانول‌های timed-release است که 5-ASA را در طول روده باریک آزاد می‌کند (شکل ۹-۶۲). **آساکول**[6] و **آپریسو**[7] دارای 5-ASA پوشیده شده

1- 5-aminosalicylic acid
2- Solfasalazine
3- Olsalazine
4- Balsalazide
5- Pentasa
6- Asacol
7- Apriso



شکل ۸-۶۲. ساختار شیمیایی آمینوسالیسیلات‌ها، ترکیبات آزو (بالسالازید، اولسالازین، سولفاسالازین) توسط آزو ردوکتاز باکتریایی به ۵ آمینوسالیسیلیک اسید (مسالامین) که بخش فعال درمانی است، تبدیل می‌شود.

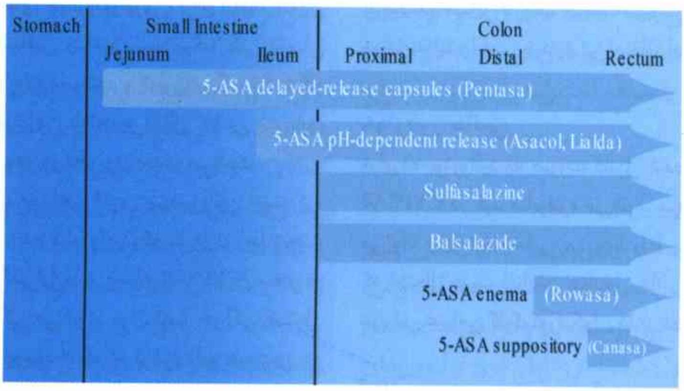
توسط رزین حساس به pH هستند که در pH=۶-۷ (ایلئوم دیستال و پروگزیمال کولون) حل می‌شوند. **لیالدا** همچنین از رزینی وابسته به pH که هسته مولتی‌ماتریکس را می‌پوشاند، استفاده می‌کند. با انحلال رزین حساس به pH در کولون، آب به آهستگی در هسته هیدروفیل و لیپوفیل آن نفوذ کرده و منجر به آزادسازی آهستهٔ مسالامین به داخل کولون می‌گردد. 5-ASA ممکن است با غلظت‌های بالایی به رکتوم و کولون سیگموئید، از راه فرمولاسیون‌های **تنقیه (Rowasa)** یا **شیاف (Canasa)** برسد.

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

اگرچه 5-ASA به سرعت از روده باریک جذب می‌شود، ولی جذب 5-ASA از کولون بسیار کم است. در مقابل نزدیک به ۲۰-۳۰ درصد 5-ASA در مسالامین‌های خوراکی موجود، از راه سیستمیک در روده باریک جذب می‌شوند. 5-ASA جذب شده، تحت N استیلاسیون در اپی‌تلیوم روده و کبد قرار گرفته و به متابولیت‌هایی تبدیل می‌شود که فعالیت ضدالتهابی واضحی ندارند، متابولیت‌های استیله از راه کلیه‌ها دفع می‌شوند.

از ترکیبات آزو، ۱۰ درصد سولفاسالازین و کمتر از ۱ درصد بالسالازین به صورت ترکیبات ناحیه‌ای جذب می‌شود. بعد از شکسته‌شدن سولفاسالازین توسط آزوردوکتاز، بیش از ۸۵ درصد مولکول حاوی سولفاپیریدین از کولون جذب می‌شود. سولفاپیریدین تحت متابولیسم کبدی (شامل استیلاسیون) و به دنبال آن دفع کلیوی قرار می‌گیرد. در مقابل، بعد از شکسته‌شدن بالسالازین با آزوردوکتاز، بیش از ۷۰ درصد پپتید حاصل به صورت دست نخورده در مدفوع ظاهر می‌شود و تنها مقدار اندکی از جذب سیستمیک روی می‌دهد.

مکانیسم عمل 5-ASA مشخص نیست. عملکرد اصلی سالیسیلات و سایر NSAIDها ناشی از مسدودکردن سنتز پروستاگلاندین از راه مهار سیکلواکسیژناز است. با این وجود، آمینوسالیسیلات‌ها اثرات متفاوتی بر تولید پروستاگلاندین دارند. به‌نظر می‌رسد 5-ASA، میانجی‌های التهابی مشتق از مسیرهای سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز را تعدیل کند. سایر مکانیسم‌های بالقوه عملکرد داروهای 5-ASA در ارتباط با توانایی آنها در مداخله با تولید سیتوکین‌های التهابی است. 5-ASA فعالیت فاکتور هسته‌ای κB (NF-κB) یک فاکتور نسخه‌برداری سیتوکین‌های پیش التهابی، را مهار می‌کند. 5-ASA ممکن است عملکردهای سلولی سلول‌های کشنده طبیعی، لنفوسیت‌های مخاطی و ماکروفاژها را مهار کرده و احتمالاً متابولیت‌های واکنش‌دهنده اکسیژن را از دور خارج کند.



شکل ۹-۶۲. مناطق آزادسازی ۵- آمینوسالیسیلیک اسید (5-ASA) با فرمولاسیون‌های مختلف در روده کوچک و بزرگ.

کاربردهای بالینی

داروهای 5-ASA، باعث فروکش‌کردن کولیت اولسراتیو و حفظ آن می‌شوند. به عنوان عامل خط اول درمان کولیت اولسراتیو خفیف تا متوسط در نظر گرفته می‌شوند. کارایی آنها در بیماری کرون به خوبی اثبات نشده است، اگرچه بسیاری پزشکان از 5-ASA به عنوان خط اول درمان اولسراتیو خفیف تا متوسط درگیرکننده کولون و دیستال ایلیوم استفاده می‌کنند.

تأثیرگذاری درمان 5-ASA وابسته به رسیدن به غلظت‌های بالای دارویی در محل فعال بیماری است. بنابراین، شیاف‌ها با تنقیه 5-ASA در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو بیماری کرون محدود به رکتوم (پروکتیت) یا کولون دیستال (پروکتوسیگموییدیت) مفید است. در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو و بیماری کرون که به پروگزیمال کولون گسترش یافته است، ترکیبات آزو و مسالامین هر دو مفید هستند. برای درمان بیماری کرون درگیرکننده روده باریک، ترکیبات مسالامینی که 5-ASA را در روده باریک آزاد می‌کنند، بر ترکیبات آزو به لحاظ تئوریک مزیت دارند.

عوارض جانبی

سولفاسالازین، بروز بالایی از عوارضی جانبی دارد که بیشتر آنها به اثرات سیستمیک مولکول سولفاپیریدین نسبت داده می‌شود. استیلاتورهای آهسته سولفاپیریدین، اثرات جانبی شایع‌تر و شدیدتری نسبت به استیلاتورهای سریع دارند. تا ۴۰ درصد بیماران نمی‌توانند دوزهای درمانی سولفاسالازین را تحمل کنند. شایع‌ترین مشکلات وابسته به دوز شامل تهوع، ناراحتی گوارشی، سردرد، درد مفاصل، درد عضلانی، سرکوب مغز استخوان و کسالت است. افزایش حساسیت به سولفاپیریدین (یا به ندرت 5-ASA) می‌تواند سبب تب، درماتیت اگزوفولیاتیو، پانکراتیت، پنومونیت، آنمی همولیتیک، پریکاردیت، یا هپاتیت شود. سولفاسالازین همچنین موجب الیگواسپرمی می‌شود که با قطع مصرف دارو، رفع می‌گردد. سولفاسالازین جذب و پردازش فولات را مختل می‌کند، بنابراین مکمل‌های غذایی 1mg/d فولیک اسید توصیه می‌شود.

در مقابل سولفاسالازین، سایر آمینوسالیسیلات‌ها به خوبی تحمل می‌شوند. در بیشتر آزمایش‌های بالینی، شیوع اثرات جانبی دارو مشابه بیماران تحت درمان با دارونما است. به دلایل نامعلوم، اولسالازین ممکن است اسهال ترشحی در ۱۰ درصد بیماران را القا کند، که ممکن است با بیماری فعال التهابی روده اشتباه شود. واکنش‌های نادر افزایش حساسیت احتمالی با همه آمینوسالیسیلات‌ها ثبت شده است. موارد نادری از نفریت بینابینی گزارش شده که به خصوص به همراه دوزهای بالای مسالامین، ممکن است به سطوح بالای سرمی 5-ASA ناشی از این داروها انتساب داده شود. سولفاسالازین و سایر آمینوسالیسیلات‌ها به ندرت سبب بدترشدن کولیت می‌شوند که ممکن است به اشتباه به عنوان کولیت مقاوم، تفسیر گردد.

گلوکوکورتیکوئیدها

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

در طب گوارش، پردنیزون و پردنیزولون، شایع‌ترین گلوکورتیکوئیدهای خوراکی مورد استفاده هستند. این داروها طول اثر فعالیت بیولوژیکی متوسطی با دوز روزی یک بار دارند.

تنقیه، کف یا شیاف‌های هیدروکورتیزون، برای ایجاد حداکثر اثرات بافت کولونی و حداقل جذب سیستمیک طی درمان موضعی بیماری التهابی روده در رکتوم و کولون سیگموئید به کار می‌روند. جذب هیدروکورتیزون با تجویز رکتال کاهش می‌یابد، اگرچه هنوز ۳۰-۱۵ درصد دوز تجویزی جذب می‌شود.

بودزونید[1]، آنالوگ صناعی قوی پردنیزولون است که گرایش بالایی به گیرنده گلوکوکورتیکویید دارد، اما تحت متابولیسم سریع کبدی گذر اول (به وسیله CYP3A4) منجر به فراهمی‌زیستی کم خوراکی می‌شود. دو ترکیب خوراکی کنترل شده با pH از بودزونید موجود است که ترشح دارو همچنین در دیستال ایلئوم و کولون (pH بیشتر از ۵/۵، انتوکورت [Entocort] یا در کولون (pH بیشتر از ۷، یوسریز [Uceris] جذب می‌شود. فراهمی زیستی از نوع فرآورده رهایش تحت کنترل کپسول بودزونید تقریباً ۱۰٪ است.

مانند سایر بافت‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها تولید سیتوکین‌های التهابی (TNF-α-IL-1) و کموکاین‌ها (IL-8) را کاهش می‌دهند؛ بیان مولکول‌های اتصالی سلول التهابی را کاهش داده؛ و نسخه‌برداری ژن نیتریک اکساید سنتاز، فسفولیپاز A_2، سیکلواکسیژناز ۲ و NF-κB را مهار می‌کنند.

کاربردهای بالینی

گلوکوکورتیکوییدها به‌طور گسترده در درمان بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده متوسط تا شدید استفاده می‌شوند. بیماری فعال به طور معمول با دوز خوراکی ابتدایی ۶۰-۴۰mg/d پردنیزون یا پردنیزولون درمان می‌شود. دوزهای بالاتر، مؤثرتر نبوده‌اند، اما به وضوح اثرات جانبی بیشتری دارند. زمانی که بیماری به درمان ابتدایی (معمولاً بین ۲-۱ هفته) پاسخ می‌دهد، دوز دارو، برای حداقل اثرات جانبی و به تدریج کم می‌شود. در بیماران به شدت بدحال، دارو معمولاً داخل وریدی تجویز می‌شود.

برای درمان بیماری التهابی روده درگیرکننده رکتوم و کولون سیگموئید، تجویز رکتال گلوکوکورتیکوییدها به علت جذب کمتر سیستمیک آنها، ترجیح داده می‌شود.

بودزونید خوراکی با رهایش کنترل شده (۹mg/d)، به طور شایعی در درمان بیماری کرون خفیف تا متوسط درگیرکننده ایلیوم و پروگزیمال کولون استفاده می‌شود. به نظر می‌رسد کارایی کمتری از پردنیزولون در فروکش کردن بالینی داشته باشد، اما به وضوح اثرات جانبی سیستمیک کمتری دارد.

کورتیکواستروییدها در حفظ فروکش شدن بیماری مفید نیستند. سایر داروها مانند آمینوسالیسیلات‌ها یا عوامل سرکوب‌کننده ایمنی باید به این منظور استفاده شوند.

عوارض جانبی

فرآورده بودزوناید به صورت کنترل شده به طور گسترده‌ای به CYP3A4 در کبد متابولیزه می‌شود. مهارکننده‌های CYP3A4 می‌تواند سطح پلاسمایی بودزویند را تا چندین برابر افزایش دهند که احتمال سبب افزایش عوارض جانبی این دارو هم می‌شود. عوارض عمومی گلوکوکورتیکوئیدها در فصل ۳۹ مرور شده است.

آنالوگ‌های پورین: آزاتیوپرین و ۶- مرکاپتوپورین

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

آزاتیوپرین و ۶ مرکاپتوپورین (6-MP) آنتی‌متابولیت‌های پورینی هستند که خواص سرکوب‌کنندگی ایمنی دارند (فصول ۵۴ و ۵۵).

فراهمی زیستی آزاتیوپرین (۸۰ درصد) بیشتر از 6-MP (۵۰ درصد) است. بعد از جذب، آزاتیوپرین به سرعت با فرآیندی غیرآنزیمی به 6-MP تبدیل می‌شود. سپس 6-MP تحت بیوترانسفوزماسیون‌های پیچیده‌ای با آنزیم‌های کاتابولیک رقابتی قرار می‌گیرد (گزانتین اکسیداز و تیوپورین متیل ترانسفراز) که متابولیت‌های غیرفعال تولید کرده و مسیرهای آنابولیک، نوکلئوییدهای تیوگوانین فعال تولید می‌کنند. آزاتیوپرین و 6-MP نیمه عمر سرمی کمتر از ۲ ساعت دارند؛ با این وجود، نوکلئوتیدهای ۶ تیوگوانین فعال در سلول‌ها تغلیظ می‌شوند و منجر به نیمه عمر طول کشیده چند روزه می‌شوند. کینتیک طول کشیده نوکلئوتیدهای ۶ تیوگوانین منجر به تاخیر متوسط ۱۷ هفته‌ای قبل از شروع اثرات درمانی آزاتیوپرین یا 6-MP خوراکی در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) می‌شود.

کاربردهای بالینی

آزاتیوپرین و 6-MP عوامل مهمی در القا و حفظ خاموشی کولیت اولسراتیو و بیماری کرون هستند. اگرچه دوز بهینه نامعلوم است، بیشتر بیماران با فعالیت طبیعی تیوپرین S متیل ترانسفراز (TPMT) با 6-MP (۱/۵mg/kg/d-۱) یا آزاتیوپرین (۲/۵mg/kg/d-۲) درمان می‌شوند. بعد از ۶-۳ ماه از درمان ۶۰-۵۰ درصد بیماران با بیماری فعال، بیماری فروکش می‌کند. این عوامل به حفظ فروکش در ۸۰ درصد بیماران کمک

1- Budesonide

می‌کنند. در بیمارانی که تحت درمان طولانی مدت گلوکوکورتیکویید برای کنترل بیماری فعال قرار دارند، آنالوگ‌های پورین اجازه کاهش دوز یا حذف استرویید را در بیشتر موارد می‌دهد.

عوارض جانبی

مسمومیت‌های وابسته به دوز آزاتیوپرین یا 6-MP شامل تهوع، استفراغ، سرکوب مغز استخوان (منجر به لوکوپنی، ماکروسیتوزیس، آنمی، یا ترومبوسیتوپنی) و عوارض کبدی است. پایش آزمایشگاهی معمول با شمارش کامل خون و آزمون‌های عملکرد کبدی در تمام بیماران نیاز است. لوکوپنی یا افزایش شیمی کبدی معمولاً با کاهش دوز درمانی پاسخ می‌دهد. لوکوپنی شدید ممکن است فرد را مستعد عفونت‌های فرصت‌طلب کند، لکوپنی ممکن است به درمان با فاکتور محرک گرانولوسیت پاسخ بدهد. کاتابولیسم 6-MP با TPMT در ۱۱ درصد جمعیت پایین است و در ۰/۳ درصد جمعیت اصلاً وجود ندارد که منجر به افزایش تولید متابولیت‌های فعال ۶- تیوگوانین و افزایش خطر سرکوب مغز استخوان می‌شود. سطوح TPMT را می‌توان قبل از شروع درمان اندازه‌گیری کرد. این داروها را نباید در بیمارانی که TPMT فعالیت ندارد، تجویز نمود و در بیماران با فعالیت متوسط باید با دوزهای کم شروع کرد. واکنش‌های افزایش حساسیت به آزاتیوپرین و 6-MP در ۵ درصد بیماران رخ می‌دهد که شامل تب، راش، پانکراتیت، اسهال و هپاتیت می‌شود.

اگرچه به نظر می‌رسد خطر افزایش یافته لنفوم در دریافت‌کنندگان پیوند تحت درمان طولانی مدت 6-MP یا آزاتیوپرین وجود دارد، ولی مشخص نیست چطور خطر در بیماران دچار بیماری التهابی روده افزایش یافته است. این داروها از جفت عبور می‌کنند؛ با این وجود گزارش‌های زیادی از بارداری‌های موفقیت‌آمیز در زنان مصرف‌کننده این عوامل وجود دارد و خطر تراتوژن‌زایی به‌نظر کم می‌رسد.

تداخلات دارویی

آلوپورینول، به وضوح کاتابولیسم گزانتین اکسیداز در آنالوگ‌های پورین را می‌کاهد و بالقوه میزان نوکلئوتیدهای فعال ۶- تیوگزانین که ممکن است منجر به لوکوپنی شدید شود، را افزایش می‌دهد. آلوپورینول نبایستی در مصرف‌کننده که 6-MP یا آزایتوپرین استفاده شود مگر اینکه مصرف آنها به دقت کنترل و پایش شود.

متوترکسات

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

متوترکسات، آنتی‌متابولیت دیگری است که اثرات سودمندی در تعدادی از بیماری‌های التهابی روده از جمله بیماری کرون و روماتویید آرتریت (فصل ۳۶ را ببینید) و سرطان (فصل ۵۴ را ببینید) داشته است. متوترکسات ممکن است خوراکی و زیرجلدی یا داخل عضلانی تجویز شود. فراهمی زیستی گزارش شده ۹۰-۵۰ درصد در دوزهای مورد استفاده در بیماری‌های التهابی روده است. متوترکسات زیرجلدی و داخل عضلانی فراهمی زیستی تقریباً کاملی را بروز می‌دهند.

مکانیسم عمل اصلی، مهار دی‌هیدروفولات ردوکتاز، آنزیم مهم در تولید تیمیدین و پورین‌ها است. در دوزهای بالا مورد استفاده در شیمی درمانی، متوترکسات تکثیر سلولی را مهار می‌کند. با این وجود، در دوزهای کم مورد استفاده در درمان بیماری التهابی روده (۲۵mg/wk-۱۲) اثرات ضد تکثیری ممکن است واضح نباشد. متوترکسات ممکن است با عملکردهای التهابی IL-1 تداخل کند. همچنین رهاسازی افزایش یافته آدنوزین، اوتاکوئید ضدالتهابی داخلی، را تحریک می‌کند. متوترکسات ممکن است آپوپتوز و مرگ لنفوسیت‌های T فعال شده را نیز تحریک کند.

کاربردهای بالینی

متوترکسات در راستای حفظ خاموشی بیماری کرون استفاده می‌شود. کارایی آن در کولیت اولسراتیو نامعلوم است. برای القای بهبودی، بیمار با ۲۵mg-۱۵ متوترکسات هر هفته به صورت تزریق زیرجلدی درمان می‌شود، اگر پاسخ رضایت‌بخش در طول ۱۲-۸ هفته به دست آید، دوزدارو به ۱۵mg/wk کاهش می‌یابد.

عوارض جانبی

در دوزهای بالاتر، متوترکسات سبب تضعیف مغز استخوان، آنمی مگالوبلاستیک، آلوپسی و موکوزیت می‌شود. در دوزهای مورد استفاده در درمان بیماری التهابی روده، این اتفاقات نادر اما اگر رخ بدهند، کاهش دوز را ایجاب می‌کنند. مکمل‌های فولات، خطر این وقایع را بدون اختلال عملکرد ضدالتهابی، کاهش می‌دهند.

در بیماران مبتلا به پسوریازیس تحت درمان با متوترکسات، آسیب کبدی شایع است؛ با این وجود در بیماران التهابی روده و آرتریت روماتویید، خطر به وضوح کمتر است. ناکارآمدی کلیوی ممکن است خطر تجمع و عوارض کلیوی را افزایش دهد.

جدول ۳-۶۲ آنتی‌بادی‌های ضد TNF مورد استفاده در بیماری التهابی روده

	اینفلکسی‌ماب	آدالیموماب	سر تولیزوماب
کلاس	آنتی‌بادی مونوکلونال	آنتی‌بادی مونوکلونال	آنتی‌بادی مونوکلونال
٪ انسانی	٪۷۵	٪۱۰۰	٪۹۵
ساختمان	IgG_1	IgG_1	قسمت Fab چسبیده به PEG (بدون بخش Fc)
روش مصرف	داخل وریدی	زیرجلدی	زیرجلدی
نیمه عمر	۱۰-۸ روز	۲۰-۱۰ روز	۱۴ روز
خنثی‌کردن TNF محلول	بله	بله	بله
خنثی‌کردن TNF متصل به غشاء	بله	بله	بله
القاء آپوپتوز سلول‌هایی که TNF متصل به غشاء را بیان می‌کنند	بله	بله	خیر
سمیت سلولی با واسطه کمپلمان سلول‌هایی که TNF متصل به غشاء را بیان می‌کنند	بله	بله	خیر
دوز القایی	۵mg/kg در هفته‌های ۰، ۲ و ۶	۱۶۰، ۸۰ و ۴۰ میلی‌گرم در هفته‌های ۰، ۲ و ۴	۴۰۰mg در هفته‌های ۰، ۲ و ۴
دوز نگهدارنده	۵mg/kg هر ۸ هفته	۴۰mg هر ۲ هفته	۴۰۰mg هر ۴ هفته

TNF= فاکتور نکروز تومور

درمان با فاکتور ضد نکروز توموری

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

اختلال تنظیم پاسخ سلول T کمک‌کننده نوع یک (TH1) و تا حدودی سلول‌های T (Tregs) در بیماری التهابی روده، به خصوص بیماری کرون، وجود دارد. یکی از سیتوکین‌های کلیوی پیش التهابی در بیماری التهابی روده، فاکتور نکروز توموری (TNF) است. TNF توسط سیستم ایمنی ذاتی (مانند سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها)، سیستم ایمنی انطباقی (به خصوص سلول‌های TH1) و سلول‌های غیرایمنی (فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضله صاف) تولید می‌شود. TNF به دو شکل فعال بیولوژیک وجود دارد: TNF محلول و TNF متصل به غشاء. فعالیت بیولوژیک TNF محلول و متصل به غشاء به واسطهٔ اتصال به گیرنده‌های TNF (TNFR) که در برخی سلول‌ها حضور دارند (به خصوص سلول‌های TH1، سلول‌های ایمنی ذاتی، و فیبروبلاست‌ها) انجام می‌گیرد. اتصال TNF به TNFR ابتدا اجزایی شامل NF-κB (که نسخه‌برداری، رشد و ... را تحریک می‌کنند)، را فعال می‌کند. اعمال بیولوژیکی که به فعال شدن TNFR نسبت داده می‌شوند شامل آزادسازی سیتوکاین‌های پیش‌التهابی از ماکروفاژها، فعال‌سازی و پرولیفراسیون سلول‌های T، تولید کلاژن فیبروبلاست، تنظیم افزاینده[1] مولکول‌های چسبنده اندوتلیال مسئول مهاجرت لکوسیت، و تحریک واکنش دهنده‌های فاز حاد کبدی هستند. فعال‌سازی TNFR ممکن است در آینده منجر به آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) سلول‌های فعال‌شده گردد.

چهار آنتی‌بادی مونوکلونال برای TNF انسانی، برای درمان بیماری التهابی روده مورد تأیید قرار گرفت: اینفلکسی‌ماب، آدالیموماب، سرتولیزوماب و گولیموماب (جدول ۳-۶۲). اینفلکسی‌ماب، آدالیموماب و گولیموماب آنتی‌بادی‌های زیرگروه IgG_1 هستند. سرتولیزوماب یک آنتی‌بادی نوترکیب است که حاوی یک قسمت Fab به متصل شونده پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) است و بخش Fc ندارد. بخش‌های Fab اینفلکسی‌ماب و سرتولیزوماب آنتی‌بادی‌های موشی ـ انسانی کایمریک هستند ولی آدالیموماب کاملاً انسانی است. اینفلکسی‌ماب به صورت یک انفوزیون داخل وریدی به‌کار می‌رود. در دوزهای درمانی

1- up-regulation

۵-۱۰mg/kg، نیمه عمر اینفلکسی‌ماب تقریباً ۱۰-۸ روز بوده که موجب ناپدیدشدن آنتی‌بادی‌ها از پلاسما ظرف ۸ تا ۱۲ هفته می‌شود. آدالیموماب و سرتولیزوماب به وسیله تزریق زیرجلدی به کار برده می‌شوند. نیمه عمر برای هر دو آنها تقریباً ۲ هفته است.

هر سه عامل با تمایل زیادی به TNF محلول و متصل به غشاء متصل شده، و از اتصال سیتوکاین و گیرنده‌هایش پیشگیری می‌کنند. اتصال هر سه آنتی‌بادی به TNF متصل به غشاء همچنین موجب سیگنال‌دهی معکوس می‌شود که آزادسازی سیتوکاین را سرکوب می‌کند. وقتی اینفلکسی‌ماب و آدالیموماب به TNF متصل به غشاء، وصل شوند، بخش Fc قسمت IgG_1 انسانی، باعث پیشبرد آپوپتوز با واسطه آنتی‌بادی، فعال‌سازی کمپلمان، و سیتوتوکسی‌سیتی سلولی لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها می‌گردد. سرتولیزوماب، بدون یک بخش Fc، این خواص را ندارد.

کاربردهای بالینی

هر ۳ دارو (اینفلکسی‌ماب، آدالیموماب و سرتولیزوماب)، برای درمان حاد و مزمن بیماران دچار بیماری کرون متوسط تا شدید که به درمان‌های معمول پاسخ مناسبی نمی‌دهند، تأیید شده‌اند. اینفلکسی‌ماب برای درمان حاد و مزمن بیماری کولیت اولسراتیو (ulcerative colitis) نیز تأیید شده است. با درمان القایی، هر سه دارو منجر به بهبود علامتی در ۶۰ درصد افراد و فروکش‌کردن بیماری در ۳۰ درصد بیماران دچار بیماری کرون متوسط تا شدید، (شامل بیمارانی که وابسته به گلوکوکورتیکوئید بودند یا کسانی که به 6-MP یا متوترکسات پاسخ ندادند) می‌شود. متوسط زمان پاسخ بالینی ۲ هفته است. درمان القایی به طور عمومی به صورت زیر است: اینفلیکسی‌ماب ۵mg/kg انفوزیون داخل وریدی در هفته‌های ۰، ۲ و ۶؛ آدالیموماب ۱۶۰mg (در دوزهای منقسم) در ابتدا و ۸۰ میلی‌گرم تزریق زیرجلدی در هفتهٔ ۲؛ و سرتولیزوماب ۴۰۰ میلی‌گرم تزریق زیرجلدی در هفته‌های ۰، ۲ و ۴. بیمارانی که پاسخ می‌دهند ممکن است با درمان نگهدارنده مزمن به صورت زیر درمان شوند: اینفلیکسی‌ماب ۵mg/kg انفوزیون داخل وریدی هر ۸ هفته؛ آدالیموماب ۴۰ میلی‌گرم تزریق زیرجلدی هر ۲ هفته؛ سرتولیزوماب ۴۰۰mg تزریق زیرجلدی هر ۴ هفته. با درمان زمان‌بندی شده مزمن منظم، پاسخ بالینی در بیش از ۶۰٪ بیماران حفظ شده و بهبودی بیماری حدود ۴۰٪ است. با این همه، سرانجام یک‌سوم بیماران با وجود دریافت دوزهای بالاتر یا تزریق‌های بیشتر پاسخ ضعیفی دارند. عدم پاسخ در بسیاری بیماران ممکن است ناشی از ایجاد آنتی‌بادی‌ها، علیه آنتی‌بادی TNF یا مکانیسم‌های دیگر است.

اینفلکسی‌ماب برای درمان بیماران دچار کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید با پاسخ کافی به مسالامین یا کورتیکواستروئیدها تأیید شده است. بعد از درمان القایی ۵-۱۰mg/wk در هفته ۰، ۲ و ۶، ۷۰ درصد از بیماران پاسخ بالینی و یک‌سوم فروکش بالینی نشان می‌دهند. با ادامه انفوزیون‌های تثبیت‌کننده هر ۸ هفته، تقریباً ۵۰ درصد از بیماران پاسخ بالینی را ادامه می‌دهند. آدالیموماب و گولیموماب اخیراً در درمان کولیت اولسرایتو شدید تا متوسط کاربرد دارد. که به نظر می‌رسد این زمینه تأثیر کمتری نسبت به اینفلکسی ماب وریدی دارد. پس از درمان ۵۵٪ بیماران پاسخ درمان ۲۰٪کمتر از حد مطلوب نشان دادند. دلیل اینکه چرا فرآورده‌های زیر جلدی ضد $TNF\text{-}\alpha$ نسبت به اینفلکسی ماب وریدی تأثیر کمتری دارند هنوز مشخص نیست.

عوارض جانبی

عوارض جانبی شدید تا میزان ۶ درصد بیماران تحت درمان با عوامل ضد TNF رخ می‌دهد. مهم‌ترین عارضه جانبی این سه دارو عفونت ناشی از تضعیف پاسخ التهابی TH_1 است. این عارضه ممکن است باعث عفونت شدید مانند سپسیس باکتریایی، سل، ارگانیسم‌های قارچی مهاجم، فعال‌سازی مجدد هپاتیت B، لیستریوز، و دیگر عفونت‌های فرصت‌طلب گردد. فعالیت مجدد سل نهفته و توزیع در سراسر بدن نیز، رخ داده است. تمام بیماران بایستی تست جلدی توبرکولین و ارزیابی آزادسازی گاماانیترفرون انجام دهند. قبل از تجویز ضد TNF درمان پروفیلاکتیک سل در بیماران با نتایج مثبت تست، لازم است. عفونت‌های شایع‌تر ولی معمولاً کمتر جدی شامل عفونت‌های تنفسی فوقانی (سینوزیت، برونشیت، و پنومونی) و سلولیت می‌باشند. خطر عفونت‌های شدید در بیمارانی که کورتیکوستروئید هم دریافت می‌کنند، به‌طور محسوس افزایش می‌یابد.

پاسخ آنتی‌بادی در برابر آنتی‌بادی (ATA) ممکن است با هر سه دارو روی دهد. این آنتی‌بادی‌ها ممکن است پاسخ بالینی را تضعیف یا حذف کنند و احتمال ایجاد واکنش‌های انفوزیونی یا تزریقی حاد یا تأخیری را افزایش دهد. تشکیل آنتی‌بادی احتمالاً در بیمارانی که درمان ضد TNF اپیزودیک دریافت می‌کنند بسیار بیشتر از بیمارانی است که تزریق‌های زمان‌بندی شده منظم دارند. در بیمارانی که تحت درمان مزمن نگهدارنده هستند، شیوع ATA با اینفلکسی‌ماب ۱۰٪، سرتولیزوماب ۸٪ و آدالیموماب ۳٪

می‌باشد. ایجاد آنتی‌بادی در بیماران دریافت‌کننده درمان همزمان تعدیل‌کننده‌هایی ایمنی (یعنی 6-MP یا متوتروکسات)، کمتر محتمل است. درمان همزمان با عوامل ضد TNF و تعدیل‌کننده‌های ایمنی ممکن است خطر لنفوم را افزایش دهند.

انفوزیون‌های داخل وریدی اینفلکسی‌ماب منجر به واکنش‌های جانبی انفوزیونی حاد در ۱۰ درصد بیماران می‌شود اما قطع انفوزیون در واکنش‌های شدید در کمتر از ۲ درصد موارد لازم است. واکنش‌های انفوزیونی طی انفوزیون بعدی، نسبت به مرتبه اول شایع‌تر است. واکنش‌های ابتدایی خفیف شامل تب، سردرد، گیجی، کهیر یا علایم خفیف قلبی ریوی (شامل درد سینه، تنگی نفس یا ناپایداری همودینامیک) است. واکنش‌های متعاقب انفوزیون‌ها ممکن است با تجویز پروفیلاکتیک استامینوفن، دیفن‌هیدرامین یا کورتیکواستروییدها، کاهش یابد. واکنش حاد شدید، شامل افت فشارخون واضح، کوتاهی تنفس، اسپاسم‌های عضلانی و ناراحتی قفسه سینه ممکن است نیازمند درمان اکسیژن، اپی‌نفرین و کورتیکواستروییدها باشند.

در یک درصد بیماران، یک واکنش دیررس شدید بیماری سرم که ممکن است ۱ تا ۲ هفته بعد از درمان با ضد TNF رخ دهد. این واکنش‌ها شامل درد عضلانی، درد مفاصل، سختی فک، تب، راش، کهیر و ادم است که در این صورت لازم است دارو قطع شود. آنتی‌بادی‌های ضد سلولی و ضد DNA دو رشته‌ای مثبت در تعداد کمی از بیماران ایجاد می‌شود. ایجاد سندرم شبه لوپوس نادر بوده و بعد از قطع دارو، بهبود می‌یابد.

عوارض جانبی نادر ولی جدی همه عوامل ضد TNF، شامل واکنش‌های کبدی شدید که منجر به نارسایی کبدی حاد می‌گردند، اختلالات دمیلیناسیون، واکنش‌های هماتولوژیک، موارد جدید یا بدترشدن نارسایی احتقانی قلب در بیمارانی که بیماری قلبی زمینه‌ای دارند، است. داورهای ضد TNF ممکن است سبب انواع راش‌های پوستی پسوریاستیک شوند که معمولاً پس از قطع مصرف دارو برطرف می‌شود.

به نظر می‌رسد لنفوم در بیمارانی که بیماری التهابی روده درمان نشده دارند، افزایش می‌یابد. عوامل ضد TNF ممکن است خطر لنفوم در این افراد را افزایش دهد، گرچه خطر منسوب، نامعلوم است. افزایش در تعداد موارد لنفوم سلول T کبدی طحالی، بیماری نادر ولی معمولاً کشنده، در بچه‌ها و بزرگسالان جوان و در عمل تمام بیمارانی که تحت درمان ترکیبی با تعدیل‌کننده‌های ایمنی، عوامل ضد TNF یا کورتیکوستروئیدها هستند، دیده می‌شود.

درمان ضد اینتگرین

اینتگرین‌ها خانواده‌ای از مولکول‌های چسبنده به سطح لکوسیت‌ها هستند که ممکن است با گروه دیگری از مولکول‌های چسبنده بر سطح اندوتلیوم عروقی که به عنوان سلکتین‌ها نامیده می‌شوند، تداخل کرده، به لکوسیت‌های در گردش اجازه دهند به اندوتلیوم عروقی چسبیده و سپس از راه دیواره رگ به داخل بافت بروند. اینتگرین‌ها شامل هترودیمرهایی با دو زیرگروه آلفا (α) و بتا (β) هستند. **ناتالیزوماب**[1] یک آنتی‌بادی مونوکلونال IgG_4 انسانی است که زیرگروه $\alpha4$ را هدف قرار می‌دهد و بدین وسیله اینتگرین‌های متعددی روی سلول‌های التهابی در گردش را مهار کرده و در نتیجه از اتصال به مولکول‌های چسبنده عروقی و سپس مهاجرت به داخل بافت‌های اطراف جلوگیری می‌نماید.

ناتالیزوماب کارایی قابل‌توجهی برای زیرمجموعه‌ای از بیماران با بیماری کرون متوسط تا شدید نشان داده است. متأسفانه، بیماران درمان شده با ناتالیزوماب به سمت لکوانسفالوپاتی چندکانونی (PML) پیشرونده ناشی از فعالیت مجدد ویروس پولیوما (JC virus) که در شکل نهفته در بیش از ۸۰٪ بزرگسالان حضور دارد، پیشرفت کردند. هر سه بیمار درمان همزمان با دیگر تعدیل‌کننده‌های ایمنی دریافت کرده بودند. بیمارانی که برای آنتی‌بادی ویروس JC مثبت هستند میانگین خطر PML ۳/۹/۱۰۰۰ در بیماران دارند. در بیماران درمان شده با بیش از ۲۴ ماه یا دریافت‌کننده سرکوب‌کننده ایمنی مشاهده می‌شود. ناتالیزوماب به صورت برنامه با احتیاط برای بیماران مبتلا به بیماری متوسط تا شدید کرون که نسبت به سایر داروها مقاومند کاربرد دارد. دوز مورد تأیید ۳۰۰mg هر ۴ هفته با انفوزیون داخل وریدی بوده و بیماران نباید تحت دیگر درمان‌های عوامل سرکوب کننده ایمنی باشند. تقریباً ۵۰٪ بیماران به درمان ابتدایی با ناتالیزوماب پاسخ می‌دهند. در بیماران با پاسخ ابتدایی، پاسخ درازمدت در ۶۰٪ موارد حفظ شده و بهبودی در ۴۰٪ اتفاق می‌افتد. دیگر عوارض جانبی شامل واکنش‌های حاد انفوزیون و خطر کمی از عفونت‌های فرصت‌طلب است.

■ مکمل‌های پانکراسی آنزیم

عدم کفایت برون‌ریز پانکراس به طور معمول به علت سیستیک فیبروزیس، پانکراتیت مزمن یا خارج ساختن پانکراس ایجاد می‌شود. هنگامی که ترشح آنزیم‌های پانکراسی زیر ۱۰ درصد

1- Natalizumab

میزان طبیعی افت می‌کند، هضم چربی و پروتئین مختل می‌شود که منجر به استئاتوره، ازوتوره، سوءجذب ویتامین و کاهش وزن شود. مکمل‌های آنزیم پانکراسی که حاوی مخلوطی از آمیلاز، لیپاز و پروتئاز هستند، اساس درمان عدم کفایت آنزیم پانکراسی است. دو دسته مهم ترکیبات مورد مصرف **پانکراتین**[1] و **پانکرلیپاز**[2] است. پانکراتین عصاره مشتق الکلی پانکراس خوک است که غلظت‌های نسبتاً کمی از لیپاز و آنزیم‌های پروتئولیتیک دارد، در حالی که پانکرلیپاز ترکیبی خنثی شده است. برحسب وزن، پانکرلیپاز تقریباً ۱۲ مرتبه فعالیت لیپولیتیک و ۴ مرتبه فعالیت پروتئولیتیک بیشتری از پانکراتین دارد. از سوی دیگر، پانکراتین، کاربرد بالینی شایعی دیگر ندارد. تنها پانکرلیپاز در اینجا بحث می‌شود.

پانکرلیپاز، به صورت ترکیبات با پوشش روده‌ای و بدون پوشش روده‌ای موجود است. فرمول‌های در دسترس در اندازه‌های با مقادیر متفاوت لیپاز، آمیلاز و پروتئاز موجود است. با این وجود، محتوای آنزیمی لیست شده توسط سازندگان، همیشه بازتاب حقیقی فعالیت آنزیمی نیست. آنزیم‌های پانکرلیپازی به سرعت و به طور دایمی توسط اسیدهای معده غیرفعال می‌شوند. بنابراین، ترکیبات بدون پوشش روده‌ای (مانند پودر یا قرص‌های Viokase) باید به‌طور همزمان با درمان تضعیف‌کننده اسید (PPI یا آنتاگونیست H_2) در راستای کاهش تخریب وابسته به اسید در معده، همراه باشند. فرمول‌های دارای پوشش روده‌ای به‌طور شایعی استفاده می‌شوند زیرا نیاز به درمان همزمان تضعیف‌کننده اسید ندارند. در حال حاضر سه نوع فرآورده (کپسول‌هایی با پوشش روده‌ای) برای مصرف به تأیید رسیده‌اند که شامل (Creon, pancrease, Zenpep) است.

ترکیبات پانکرلیپاز با هر وعده غذایی و میان وعده غذایی تجویز می‌شوند. فعالیت آنزیمی ممکن است برحسب واحد بین‌المللی (IU) یا واحدهای USP گزارش شوند. یک واحد IU معمول ۲-۳USP است. دوز باید برحسب سن و وزن بیمار، درجه عدم کفایت پانکراسی و میزان دریافت چربی رژیم غذایی محاسبه شود. درمان با دوزی که (۲۰-۳۰۰۰۰IU) (۶۰۰۰۰-۹۰۰۰۰USP) فعالیت لیپازی را در هنگام غذا و بعد از غذا فراهم کند، شروع می‌شود (سطحی که برای کاهش استئاتوره به سطحی که از نظر بالینی غیرقابل توجه بوده و در بیشتر موارد کافی باشد). پاسخ زیر سطح بهینه به فرمول‌های دارای پوشش روده‌ای ممکن است ناشی از اختلاط ضعیف گرانول‌ها با غذا یا انحلال و رهاسازی آنزیمی آهسته باشد. افزایش تدریجی دوز، تغییر به یک فرمولاسیون متفاوت یا اضافه‌کردن درمان تضعیف‌کننده اسید ممکن است، پاسخ را بهبود بخشد. برای بیماران با لوله‌های تغذیه، یاگوی‌های کوچک ممکن است قبل از مصرف با تغذیه روده‌ای مخلوط گردد.

مکمل‌های آنزیم پانکراسی به خوبی تحمل می‌شوند. کپسول باید بلع شود، جویده نشود، زیرا آنزیم‌های پانکراسی ممکن است سبب موکوزیت دهانی حلقی شود. دوزهای اضافی ممکن است سبب اسهال و درد شکمی شود. محتوای بالای پورین عصاره‌های پانکراسی ممکن است سبب هیپراوریکوزوری و سنگ‌های کلیوی شود. موارد بسیاری از تنگی‌های کولون در بیماران سیستیک فیبروز که دوزهای بالای پانکرلیپاز با فعالیت بالای لیپازی دریافت می‌کنند، گزارش شده است. این فرمول‌های دوز بالا به همین علت از بازار جمع‌آوری شده‌اند.

■ آنالوگ‌های پپتید شبه گلوکاگون ـ نوع ۲ برای سندرم روده کوتاه

جراحی‌های بسیار گسترده و یا بیماری‌های روده کوچک ممکن است سبب بروز سندرم روده کوتاه به همراه سوء جذب مواد غذایی و مایعات شود. بیماران با روده کوچک کمتر از ۲۰۰cm (با یا بدون برداشت و جراحی کولون) معمولاً نیازمند و وابسته به حمایت‌های تغذیه‌ای و مایعات برای تأمین نیازهای بدن خود می‌باشند. تداگلوتید یک پپتید شبه گلوکاگون تیپ ۲ که به نورون‌های روده‌ای و سلول‌های آندوکرین متصل شده و ترشح تعدادی از هورمون‌های تروفیک (نظیر فاکتور رشد شبه انسولین) را تحریک نموده و رشد مخاط روده‌ای را تحریک نموده و لذا جذب مایعات را تقویت نموده و افزایش می‌دهد. در کارآزمایی‌های بالینی ۵۴٪ بیماران درمان شده با تلاگلوتید (۰/۵٪ میلی‌گرم در کیلوگرم یک بار در روز به صورت تزریق زیر جلدی) نیاز بیماران به تجویز حمایتی مایعات را حداقل به میزان ۱ روز در هفته کاهش می‌دهند که در مقایسه با گروه پلاسبو ۲۳٪ کارآیی بیشتری داشته‌اند. تداگلوتید با یک افزایش خطر بروز نئوپلازی نظیر پولیپ کولورکتال را افزایش می‌دهد.

■ درمان با اسید صفراوی جهت سنگ‌های صفراوی

اورسودیول[3] (اوسودئوکسی کولیک اسید)، اسید صفراوی طبیعی است که کمتر از ۵ درصد ذخیره نمک صفراوی در گردش را در انسان و درصد بیشتری را در خرس، تشکیل می‌دهد. بعد از

1- Pancreatin 2- Pancrelipase
3- Ursodiol

تجویز خوراکی، جذب می‌شود. در کبد با گلیسین یا تورینه کونژوگه می‌شود و از راه صفرا دفع می‌شود. اورسودیول کونژوگه تحت گردش مجدد وسیع روده‌ای ـ کبدی قرار می‌گیرد. نیمه عمر سرمی آن تقریباً ۱۰۰ ساعت است. با تجویز روزانه طولانی مدت، اورسودیول ۵۰-۳۰ درصد ذخیره اسید صفراوی در گردش را تشکیل می‌دهد. مقادیر کمی از اورسوریول کونژوگه یا غیرکونژوگه به داخل کولون ریخته و در آنجا دفع می‌شودَ یا تحت دهیدروکسیلاسیون توسط باکتری‌های کولونی تبدیل به اسید لیتوکولیک می‌شود که ماده‌ای بالقوه دارای عارضه‌دار است.

فارماکودینامیک

حلالیت کلسترول در صفرا به وسیله مقادیر نسبی اسیدهای صفراوی لسیتن و کلسترول اندازه‌گیری می‌شود، گرچه درمان طول کشیده اورسودیول، ذخیره اسید صفراوی را می‌افزاید، به نظر نمی‌رسد مکانیسم عمل اصلی تجزیه سنگ‌های صفراوی باشد. اورسودیول محتوای کلسترول صفرا را با کاهش ترشح کلسترول کبدی، می‌کاهد. اورسودیول، به نظر می‌رسد غشاهای کانالیکولار هپاتیت را تثبیت می‌کند (شاید با کاهش غلظت سایر اسیدهای صفراوی داخلی یا با مهار تخریب هپاتوسیت‌ها به واسطه ایمنی).

کاربرد بالینی

اورسودیول برای تجزیه سنگ‌های صفراوی کلسترولی کوچک و بیماران با بیماری علامت‌دار کیسه صفرا که از کوله‌سیستکتومی سرباز می‌زنند یا کسانی که کاندیدای خوبی برای جراحی نیستند، استفاده می‌شود. با دوز 10mg/kg/d به مدت ۲۴-۱۲ ماه، تجزیه در بیش از ۵۰ درصد از بیماران با سنگ‌های صفراوی غیر طبقه‌بندی شده کوچک (کمتر از 5-10mm) رخ می‌دهد. همچنین برای پیشگیری از سنگ صفرا در بیماران چاق تحت درمان سریع کاهش وزن نیز مفید است. مطالعات متعددی توضیح داده‌اند که اورسوریول با دوز 13-15mg/kg برای بیمارانی که سیروز صفراوی اولیه مرحله ابتدایی دارند مفید است، و ناهنجاری عملکردی کبدی را کاهش داده و بافت‌شناسی کبدی را بهبود می‌بخشد.

عوارض جانبی

اورسودیول به خصوص بدون اثرات جانبی جدی است. اسهال ناشی از نمک صفرا نادر است. برخلاف داروی پیشین آن، کنودئوکسیکولات[1]، اورسودیول با عوارض کبدی همراه نیست.

■ داروهای مورد استفاده برای درمان خونریزی واریسی

افزایش خون پورتال بیشتر به عنوان نتیجهٔ بیماری مزمن کبدی رخ می‌دهد. افزایش فشارخون پورتال از افزایش جریان خون در سیستم وریدی پورتال و افزایش مقاومت به جریان پورتال در کبد، ناشی می‌شود. جریان خون اسپلانکنیک در بیماران دچار سیروز افزایش می‌یابد که به علت مقاومت کم شریانی به واسطه افزایش اتساع‌دهنده‌های عروقی در گردش و کاهش حساسیت عروقی به منقبض‌کننده‌های عروقی‌است. مقاومت عروقی داخل کبدی در سیروز افزایش می‌یابد که ناشی از فیبروز ثابت در فضاهای دیس و وریدهای کبدی و انقباض عروقی قابل برگشت سینوزوییدها در ونول‌های کبدی است. از نتایج افزایش فشارخون پورتال، آسیت، انسفالوپاتی کبدی و ایجاد شاخه‌های جانبی پورت به سیستمیک (به خصوص واریس‌های معده یا مری) است. واریس‌ها ممکن است پاره شده و منجر به خونریزی شدید دستگاه گوارش فوقانی شود.

داروهای متعددی برای کاهش فشارهای پورتال موجود است آنها ممکن است در درمان کوتاه مدت خونریزی واریسی فعال یا درمان بلند مدت برای کاهش خطر خونریزی، استفاده شوند.

سوماتواستاتین و اکترئوتاید

فارماکولوژی اکترئوتاید تحت عنوان عوامل ضداسهال بحث شده است. در بیماران دچار سیروز و افزایش فشارخون پورتال تزریق داخل وریدی سوماتواستاتین (250mcg/h) یا اکترئوتاید (50mcg/h) جریان خون پورتال و فشار واریس‌ها را می‌کاهد؛ با این وجود، مکانیسمی که آنها این کار انجام می‌دهند به خوبی شناخته نشده است. به نظر نمی‌رسد به‌طور مستقیم ماهیچه صاف عروقی را منقبض کنند. فعالیت آنها ممکن است با واسطه مهار رهاسازی گلوکاگن و سایر پپتیدهای روده‌ای که جریان خون مزانتریک را تغییر می‌دهند، روی دهد. اگرچه اطلاعات کارآزمایی‌های بالینی متناقض هستند، این عوامل احتمالاً در تسریع ایجاد هموستاز اولیه در واریس‌های خونریزی‌دهنده مری مؤثر است. آنها همواره ۵-۳ روز تجویز می‌شوند.

1- Chenodeoxycholate

وازوپرسین و ترلی‌پرسین

وازوپرسین یا هورمون آنتی‌دیورتیک، هورمون پلی‌پپتیدی ترشح شده از هیپوتالاموس است که در هیپوفیز خلفی ذخیره می‌شود. فارماکولوژی آن در فصول ۱۷ و ۳۷ توضیح داده شده است. اگرچه نقش اصلی فیزیولوژیک آن حفظ اسمولالیته سرم است، انقباض‌دهنده قوی شریانی به‌شمار می‌رود. زمانی که به صورت انفوزیون مداوم داخل وریدی تجویز می‌شود، وازوپرسین سبب انقباض عروقی شریانی طحالی می‌شود که سبب کاهش انتشار طحالی و فشارهای پایین وریدهای پورتال می‌شود. قبل از کشف اکترئوتاید، وازوپرسین معمولاً برای درمان خونریزی واریسی استفاده می‌شود. با این وجود، به علت عوارض جانبی زیاد آن، دیگر برای این هدف استفاده نمی‌شود. در مقابل، در بیمارانی که خونریزی حاد گوارشی از اکتازی‌های عروقی یا دیورتیکولوزهای روده باریک یا روده بزرگ دارند، وازوپرسین ممکن است به یکی از شاخه‌های شریان مزانتریک فوقانی یا تحتانی (برای پیشبرد اسپاسم عروقی) به کاتتر جایگذاری شده از راه آنژیوگرافی تزریق می‌شود. اثرات جانبی با وازوپرسین سیستمیک شایع است. انقباض عروقی سیستمیک و محیطی می‌توانند افزایش فشارخون، ایسکمی یا انفارکتوس میوکارد یا انفارکتوس مزانتریک شود. این اثرات ممکن است با تجویز همزمان نیتروگلیسیرین سبب کاهش فشار ورید پورتال (با کاهش مقاومت عروقی پورت ـ کبدی) شده و ممکن است وازواسپاسم عروقی محیطی و کرونری ناشی از وازوپرسین را نیز بکاهد. سایر عوارض جانبی شایع تهوع، کرامپ‌های شکمی و اسهال (به علت افزایش فعالیت روده‌ای) می‌باشد. به علاوه، اثرات آنتی‌دیورتیک وازوپرسین، احتباس آب آزاد را تسریع می‌کند که سبب هایپوترمی، احتباس مایع و ادم ریوی می‌شود.

ترلی‌پرسین[1] آنالوگ وازوپرسین است که به نظر می‌رسد کارایی مشابه وازوپرسین با اثرات جانبی کمتر داشته باشد. اگرچه این دارو در بیشتر کشورها در دسترس است، ولی استفاده از آن در ایالات متحده تأیید نشده است.

داروهای مسدودکننده بتا

فارماکولوژی این داروها در فصل ۱۰ توضیح داده شده است. آنتاگونیست‌های گیرنده بتا، فشارهای وریدی پورتال را از راه کاهش جریان ورودی ورید پورت، می‌کاهند. این کاهش ناشی از کاهش برون‌ده قلبی (مهار β_1) و انقباض عروقی طحالی (مهار β_2) است که به وسیله اثرات مهار نشده کاتکول آمین‌های سیستمیک بر گیرنده‌های آلفا است. بنابراین، مسدودکننده‌های غیرانتخابی β مانند پروپرانولول و نادولول بسیار مؤثرتر از مسدودکننده‌های انتخابی β_1 در کاهش فشارهای پورتال هستند. در بیماران دچار سیروز و واریس‌های مری که قبلاً حملات خونریزی واریسی نداشتند، بروز خونریزی در بین بیماران درمان شده با مسدودکننده‌های غیرانتخابی β_1 ۱۵ درصد و در گروه کنترل ۲۵ درصد است. در میان بیماران با سابقه خونریزی واریسی، احتمال خونریزی مجدد، ۸۰ درصد طی ۲ سال است. مسدودکننده‌های غیرانتخابی β به وضوح میزان عود خونریزی را کاهش می‌دهند، اگرچه کاهش مرگ‌ومیر ثابت نشده است.

پاسخ مطالعه مورد

مهمترین هدف درمانی بهبود علائمی نظیر درد شکمی، اسهال، کاهش وزن و خستگی در این خانم است. همچنین هدف درمانی دیگر که از اهمیت زیادی برخوردار است، کاهش التهاب به منظور پیشگیری از تشدید استنوز روده، سوراخ‌شدگی و کاهش نیاز به جراحی است. یکی از گزینه‌های موجود افزودن یک دوره کوتاه از کورتیکوستروئیدهای سیستمیک (برای مثال پردنیزون) به مدت ۱۲–۸ هفته به منظور کاهش علائم و التهاب وی است در حالی‌که در ابتدا درمان با یک تعدیل‌کننده ایمنی (برای مثال آزاتیوپرین یا مرکاپتوپورین) برای دستیابی به بهبودی از بیماری صورت می‌پذیرد. در صورتی‌که در کنترل بیماری در طی ۶–۳ ماه رضایت حاصل نشد. درمان با داروی ضد TNF بایستی توصیه شود. به‌طور جایگزین بیماران مبتلا به بیماری متوسط تا شدید کرون که به مسالامین پاسخ نداده‌اند ممکن است هم با داروهای ضد TNF و هم با تعدیل‌کننده‌های ایمنی (به‌صورت ترکیبی) درمان شوند که در مقایسه با مصرف انفرادی این داروها سبب بهبودی کامل بیماری شده و علاوه بر این پیامدهای حاصل از مصرف طولانی‌مدت ناشی از مصرف انفرادی هر کدام از این داروها را نیز ندارد.

1- Terlipressin

PREPARATIONS AVAILABLE

Generic name	available as
ANTACIDS	
Aluminum hydroxide gel*	Generic, AlternaGEL, others
Calcium carbonate*	Generic, Tums, others
Combination aluminum hydroxide and magnesium hydroxide preparations*	Generic, Maalox, Mylanta, Gaviscon, Gelusil, others
H_2 HISTAMINE RECEPTOR BLOCKERS	
Cimetidine	Generic, Tagamet, Tagamet HB*
Famotidine	Generic, Pepcid, Pepcid AC,* Pepcid Complete*
Nizatidine	Generic, Axid, Axid AR*
Ranitidine	Generic, Zantac, Zantac 75*
SELECTED ANTICHOLINERGIC DRUGS	
Atropine	Generic
Belladonna alkaloids tincture	Generic
Dicyclomine	Generic, Bentyl, others
Glycopyrrolate	Generic, Robinul
Hyoscyamine	Anaspaz, Levsin, others
Scopolamine	Generic, Transderm Scop
PROTON PUMP INHIBITORS	
Esomeprazole magnesium	Nexium
Esomeprazole strontium	
Omeprazole	Generic, Prilosec, Prilosec OTC*
Omeprazole-sodium bicarbonate	Zegerid
Lansoprazole	Generic, Prevacid
Dexlansoprazole	Dexilant
Pantoprazole	Generic, Protonix
Rabeprazole	Generic, Aciphex
MUCOSAL PROTECTIVE AGENTS	
Sucralfate	Generic, Carafate
DIGESTIVE ENZYMES	
Pancrelipase	Creon, Pancrease, Zenpep, Pertyze, Ultresa
DRUGS FOR MOTILITY DISORDERS & SELECTED ANTIEMETICS	
5-HT_3-RECEPTOR ANTAGONISTS	
Alosetron	Lotronex
Dolasetron	Anzemet
Granisetron	Generic, Kytril
Ondansetron	Generic, Zofran
Palonosetron	Aloxi
OTHER MOTILITY AND ANTIEMETIC AGENTS	
Aprepitant	Emend
Dronabinol	Generic, Marinol
Fosaprepitant	Emend, Emend IV
Metoclopramide	Generic, Reglan, others
Nabilone	Cesamet
Prochlorperazine	Generic, Compazine

Generic name	available as
Promethazine	Generic, Phenergan, others
Scopolamine	Transderm Scop
Trimethobenzamide	Generic, Tigan, others
SELECTED ANTI-INFLAMMATORY DRUGS USED IN GASTROINTESTINAL DISEASE (SEE ALSO CHAPTER 55)	
Adalimumab	Humira
Balsalazide	Colazal
Budesonide	Entocort, Uceris
Certolizumab	Cimzia
Golimumab	Symponi
Hydrocortisone	Cortenema, Cortifoam, Proctofoam-HC
Infliximab	Remicade
Mesalamine	5-ASA
Oral:	Asacol
Rectal:	Rowasa, Canasa
Methylprednisolone	Medrol Enpack
Olsalazine	Dipentum
Sulfasalazine	Generic, Azulfidine
SELECTED ANTIDIARRHEAL DRUGS	
Bismuth subsalicylate*	Pepto-Bismol, others
Difenoxin	Motofen
Diphenoxylate	Generic, Lomotil, others
Loperamide*	Generic, Imodium
BULK-FORMING LAXATIVES*	
Methylcellulose	Generic, Citrucel
Psyllium	Generic, Serutan, Metamucil, others
OTHER SELECTED LAXATIVE DRUGS	
Alvimopan	Entereg
Bisacodyl*	Generic, Dulcolax, others
Cascara sagrada*	Generic
Docusate*	Generic, Colace, others
Lactulose	Generic, Chronulac, Cephulac, others
Linaclotide	Linzess
Lubiprostone	Amitiza
Magnesium hydroxide (milk of magnesia, Epsom Salt)*	Generic
Methylnaltrexone bromide	Relistor
Polycarbophil*	Equalactin, Mitrolan, FiberCon, Fiber-Lax
Polyethylene glycol electrolyte solution	Co-Lyte, GoLYTELY, HalfLytely, Moviprep, others
Senna*	Senokot, ExoLax, others
Sodium Phosphate	Fleets Phospho-soda, OsmoPrep, Visicol
DRUGS THAT DISSOLVE GALLSTONES	
Ursodiol	Generic, Actigall, URSO

*Over-the-counter formulations.

خلاصه: داروهایی که همواره برای وضعیت‌های گوارشی به‌کار می‌روند

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت‌ها، تداخلات
داروهای مورد استفاده در بیماری‌های اسید پپتیک				
• مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIs)، مانند امپرازول، لانزوپرازول	بلوک غیرقابل برگشت پمپ H^+, K^+-ATPase در سلول‌های پاریتال فعال معده	کاهش طولانی‌مدت ترشح تحریک شده و شبانه اسید معده	اولسر پپتیک، بیماری رفلاکس معدی مروی، گاستریت اروزیو	نیمه عمرها بسیار کوتاه‌تر از مدت عمل • سمیت کم • کاهش اسید معده ممکن است جذب برخی داروها را کاهش داده و برخی دیگر را افزایش دهد.
• بلوک‌کننده‌های رسپتور H_2 برای مثال سایمتیدین: کاهش مؤثر اسید شبانه و در مقابل ترشح تحریک شده کمتر مؤثر است؛ بسیار بی‌خطر، بدون نسخه در دسترس است (OTC). سایمتیدین، ولی نه دیگر بلوک‌کننده‌های H_2، عامل ضعیف ضد آندروژن بوده و مهارکننده آنزیم سیتوکروم P قوی هستند.				
• سوکرالفیت: در محل تخریب بافت (بستر زخم) پلی‌مریزه شده و در مقابل تخریب بیشتر محافظت می‌کند؛ بسیار نامحلول بدون اثرات سیستمیک؛ باید ۴ بار در روز داده شود.				
• آنتی‌اسیدها: داروهای OTC پرطرفدار برای رهایی علامتی از سوزش سردل؛ به اندازه PPI و بلوک کننده H_2 در بیماری‌های پپتیک مفید نیستند.				
داروهای تحریک‌کننده تحرک				
• متوکلوپرامید	بلوک‌کننده گیرنده D_2 • حذف مهار نورون‌های استیل‌کولین در سیستم عصبی انتریک	افزایش تخلیه معده و تحرک روده‌ای	فلج معده (مثلاً در دیابت) • ضد استفراغ (زیر را ببینید)	علایم پارکینسونی ناشی از بلوک دستگاه عصبی مرکزی گیرنده‌های D_2
• دُمپریدون: مثل متوکلوپرامید، ولی اثرات CNS کمتر؛ در آمریکا در دسترس نیست.				
• مقلدهای کولین: نئوستیگمین اغلب برای انسداد کاذب کولونی در بیماران بستری به‌کار می‌رود.				
• ماکرولیدها: اریترومایسین در فلج معده دیابتی‌ها مفید بوده ولی تحمل گسترش می‌یابد.				
ملین‌ها				
• هیدروکسید منیزیوم، دیگر نمک‌ها و قندهای غیرقابل جذب	عوامل اسموتیک محتوای آب مدفوع را افزایش می‌دهند.	معمولاً موجب تخلیه در طی ۶-۴ ساعت می‌شود، در دوزهای زیاد سریعتر اثر می‌کند.	یبوست ساده؛ آماده‌سازی روده برای آندوسکوپی (به خصوص محلول‌های PEG)	منیزیم ممکن است جذب شده و موجب سمیّت در اختلال کلیوی بشود.
• ملین‌های افزایندهٔ حجم: متیل سلولز، پسیلیوم، و غیره: حجم کولون را افزایش داده، تخلیه را تحریک می‌کنند.				
• تحریک‌کننده‌ها: سنا، کاسکارا؛ تحریک فعالیت؛ ممکن است موجب کرامپ بشوند.				
• سورفاکتانت‌های مدفوع: داکوزات، روغن معدنی؛ مدفوع را روان کرده، عبور را تسهیل می‌کنند.				
• فعال‌کنده کانال کلر: لوبیپروستون، مشتق پروستانوئیک اسید، ترشح کلرید به داخل روده را تحریک می‌کنند، محتوای مایع را افزایش می‌دهند.				
• آنتاگونیست‌های گیرنده اوپیوئید: آلویموپان، متیل‌نالترکسون، بلوک گیرنده‌های اوپیوئیدی μ روده‌ای ولی وارد CNS نمی‌شوند، بنابراین ضد دردی حفظ می‌شود.				

خلاصه: داروهایی که همواره برای وضعیت‌های گوارشی به‌کار می‌روند. (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت‌ها، تداخلات
داروهای ضد اسهال				
• لوپرامید	گیرنده‌های اوپیوئیدی μ را در سیستم عصبی انتریک فعال می‌کنند.	تحرک را در روده آهسته می‌کنند با اثرات CNS قابل اغماض	اسهال غیراختصاصی، غیرعفونی	کرامپ خفیف ولی بدون یا با سمیت. ناچیز CNS
• دیفنوکسیلات: مشابه لوپرامید، ولی دوزهای بالا می‌توانند اثرات اوپیوئیدی CNS و سمیت ایجاد کنند.				
• ترکیبات بیسموت کولوئیدی: نمک‌های ساب‌سالیسیلات و سیترات در دسترس هستند. فرآورده‌های بدون نسخه پرطرفدار بوده و به دلیل جذب توکسین در اسهال مسافران ارزش دارند.				
• کائولین + پکتین: ترکیبات جذب کننده بدون نسخه در دسترس هستند.				
داروهای سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)				
• آلوسترون	آنتاگونیست $5\text{-}HT_3$ با قدرت و طول اتصال بالا	کاهش فعالیت عضله صاف در روده	برای IBS زنان با اسهال شدید غالب تأیید شده است.	یبوست نادر ولی شدید • کولیت ایسکمیک • انفارکتوس
• آنتی‌کولینرژیک‌ها: عمل غیرانتخابی بر فعالیت روده، معمولاً همراه با سمیت آنتی‌موسکارینی تیپیک.				
• فعال‌کننده کانال کلر: لوبیپروستون (بالا را ببینید)؛ مفید در سندرم روده تحریک‌پذیر با یبوست غالب در زنان؛ لیناکلوتید (بالا را ببینید) در بالغین مبتلا به IBS با یبوست غالب مفید است.				
داروهای ضد استفراغ				
• اندانسترون، دیگر آنتاگونیست‌های $5\text{-}HT_3$	بلوک $5\text{-}HT_3$ در روده و CNS با مدت اتصال کمتر از آلوسترون	به شدت مؤثر در پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی و پس از جراحی	عوامل خط اول در شیمی‌درمانی سرطان؛ همچنین مفید در استفراغ بعد از جراحی	معمولاً IV داده می‌شود ولی در پروفیلاکسی به صورت خوراکی فعال است • مدت عمل ۴ تا ۹ ساعت • سمیت بسیار کم ولی ترانزیت کولون را کند می‌کند.
• آپرپیتانت	بلوک‌کننده گیرنده NK_1 در CNS	با رفلکس استفراغ تداخل می‌کند • اثری بر گیرنده‌های 5HT، دوپامین یا استروئید ندارد.	مؤثر در کاهش استفراغ اولیه یا تأخیری در شیمی درمانی سرطان	خوراکی داده می‌شود • فوزاپرپیتانت IV در دسترس است • خستگی، سرگیجه، اسهال • تداخل با سیستم سیتوکروم P
• کورتیکوستروئیدها: مکانیسم شناخته نشده است ولی در کوکتل IV ضد استفراغ مفید است.				
• آنتی‌موسکارین‌ها (اسکوپولامین): مؤثر در استفراغ ناشی از بیماری حرکت؛ نه دیگر انواع.				
• آنتی‌هیستامین‌ها: کارایی متوسط در بیماری حرکت و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی				
• فنوتیازین‌ها: در اصل با بلوک گیرنده‌های D_2 و موسکارینی عمل می‌کند.				
• کانابینوئیدها: درونابینول برای استفاده در تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی در دسترس است، ولی همراه با اثرات ماری‌جوانا بر CNS است.				

خلاصه: داروهایی که همواره برای وضعیت‌های گوارشی به‌کار می‌روند. (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت‌ها، تداخلات
داروهای مورد استفاده در بیماری التهابی روده (IBD)				
• ۵- آمینوسالیسیلات‌ها، مانند مسالامین در فورمولاسیون‌های متعدد • سولفاسالازین	مکانیسم نامعلوم • ممکن است مهار واسطه‌های التهابی ایکوزانوئیدی باشد.	عمل درمانی موضعی • جذب سیستمیک ممکن است موجب سمیت گردد.	بیماری کرون و کولیت اولسرو با شدت خفیف تا متوسط	سولفاسالازین موجب سمیت سولفونامیدی می‌شود و ممکن است باعث ناراحتی GI، میالژی، آرترالژی، سرکوب مغز استخوان شود • دیگر آمینوسالیسیلات‌ها بسیار کمتر سمی هستند.
• آنالوگ‌های پورین و آنتی‌متابولیت‌ها؛ مثلاً ۶- مرکاپتوپورین، متوتروکسات	مکانیسم نامعلوم • ممکن است باعث پیشبرد آپوپتوز سلول‌های ایمنی گردد • متوتروکسات دی‌هیدروفولات ردوکتاز را بلوک می‌کند.	سرکوب ژنرالیزه فرآیندهای ایمنی	بیماری کرون و کولیت اولسرو با شدت متوسط تا شدید	ناراحتی GI، موکوزیت • سرکوب مغز استخوان • آنالوگ‌های پورین ممکن است موجب سمیت کلیوی شود، ولی با دوزهای کم مورد استفاده متوتروکسات نادر است.
• آنتی‌بادی‌های ضد TNF مانند اینفلکسی‌ماب، دیگران	به فاکتور نکروز تومور متصل شده و از اتصال آن با گیرنده‌اش جلوگیری می‌کند.	سرکوب جنبه‌های متعدد از عملکردهای ایمنی، به خصوص لنفوسیت‌های TH1	اینفلکسی‌ماب: بیماری کرون و کولیت اولسرو با شدت متوسط تا شدید • بقیه برای بیماری کرون مورد تأیید هستند.	واکنش‌های انفوزیون • فعال‌سازی دوباره سل نهفته • خطر افزایش یافته عفونت‌های سیستمیک قارچی و باکتریایی خطرناک
• کورتیکوستروئیدها: اثر ضد التهابی ژنرالیزه؛ فصل ۳۹ را ببینید.				
مکمل‌های پانکراس				
• پانکرلیپاز	آنزیم‌های جایگزین از عصاره‌های پانکراسی حیوان	بهبود هضم چربی، پروتئین و کربوهیدرات غذا	بی‌کفایتی پانکراس ناشی از فیبروز کیستیک، پانکراتیت، برداشت جراحی پانکراس	همراه هر غذا داده می‌شود • ممکن است شیوع نقرس را افزایش دهد.
• پانکراتین: عصاره‌های پانکراس مشابه ولی با قدرت بسیار کمتر؛ به‌ندرت استفاده می‌شود.				
درمان کیسه صفرا برای سنگ‌های صفراوی				
• اورسودیول	کاهش ترشح کلسترول به داخل صفرا	حل کردن سنگ‌های صفراوی	سنگ‌های صفراوی در بیمارانی که از جراحی خودداری می‌کنند یا واجد شرایط نیستند	ممکن است اسهال ایجاد کند.
داروهای مورد استفاده جهت درمان خونریزی واریس				
• اوکترئوتاید	آنالوگ سوماتوستاتین. مکانیسم نامعلوم	ممکن است جریان خون پورت و فشارهای واریسی را تغییر دهد	بیماران با واریس‌های خونریزی دهنده یا در خطر بالای تکرار خونریزی	فعالیت پانکراتیک اندوکرین و اگزوکرین کاهش یافته • دیگر ناهنجاری‌های اندوکرین • اختلال GI
• بلوک کننده‌های بتا: کاهش خروجی قلب و مقاومت عروقی احشایی؛ فصل ۱۰ را ببینید.				

فصل

۶۳ پتانسیل درمانی و سمی داروهای بدون نیاز به نسخه

مطالعه مورد

مردی ۶۶ ساله به دلیل کوتاهی نفس رو به وخامت، احتقان سینه و علایمی از سرماخوردگی شدید (سرفه، آبریزش بینی، احتقان بینی، خواب‌آلودگی) طی هفتهٔ گذشته به مسئول مراقبت‌های اولیه خود مراجعه می‌کند. تاریخچهٔ پزشکی وی از نظر نارسایی قلبی، فشارخون بالا و هیپرلیپیدمی قابل توجه است. داروهای فعلی وی شامل متوپرولول سوکسینات ۵۰mg روزانه، لیزینوپریل ۲۰mg روزانه، آتورواستاتین ۲۰mg روزانه، فوروزماید ۴۰mg روزانه، و کلرید پتاسیم ۲۰mEq روزانه می‌باشند. بیمار مطلوب بودن گاهگاه داروهای تجویزی‌اش را گزارش می‌کند، ولی می‌پذیرد که ظرف ۵ روز گذشته داروهای بدون نسخه (OTC) متعددی برای علایم سرماخوردگی اخیرش دریافت کرده که شامل قرص‌های Alka-Seltzer plus Cold (۲ قرص هر ۴ ساعت در طی روز)، سودافد (۶۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت)، ادویل PM (۲ قرص زمان خواب) است. تاریخچه اجتماعی وی برای مصرف الکل (۴-۳ آبجو/ شب) قابل توجه است. علایم حیاتی وی شامل: بدون تب، فشارخون ۱۷۲/۹۴mmHg، ضربان ۸۴ ضربه در دقیقه، تعداد تنفس ۱۶/min است. در معاینه فیزیکی یک گالوپ S_3 سمع می‌شود؛ ادم گوده‌گذار +۳ در اندام‌های تحتانی وی، و معاینه سینه بیانگر رال‌های دوطرفه دمی است. کدام یک از داروهای بدون نسخه ممکن است در بروز فشارخون بالای فعلی بیمار شرکت داشته باشد؟ داروهای OTC سرماخوردگی حاوی چه فرآورده‌هایی هستند؟ آیا هیچکدام از این فرآورده‌ها دلالت بر علایم نارسایی قلبی می‌کنند؟

در ایالات متحده داروها از لحاظ قانونی به دو دسته تقسیم شده‌اند: دسته‌ای که فروش آنها فقط با نسخهٔ پزشک انجام می‌شود و دسته‌ای که بدون نسخه به عموم مردم عرضه می‌شود و از این نظر خطری آنها را تهدید نمی‌کند. به دستهٔ دوم داروهای غیر نسخه‌ای یا (OTC)[1] اطلاق می‌شود. در سال ۲۰۱۳ جامعهٔ آمریکای ی تقریباً بیش از ۳۳/۱ میلیون دلار برای خرید محصولات OTC برای درمان موارد گوناگون از آکنه گرفته تا زگیل هزینه کردند. این محصولات محتوی تقریباً ۸۰۰ ماده (ترکیب) فعال در فرمها و ترکیبات گوناگون است.

مشخص است که بسیاری از داروهای OTC طوری در معرض عموم تبلیغ می‌شوند که گویی واقعاً تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای بین برخی از آنها با بقیه وجود دارد. برای مثال بیش از ۱۰۰ محصول ضد درد سیستمیک وجود دارند که تمام آنها محتوی آسپیرین، استامینوفن، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID)ها از قبیل ایبوپروفن یا ترکیبی از آنها به عنوان جزء فعال دارو هستند و تنها وجه تمایز آنها را از یکدیگر ترکیبات سؤال برانگیز دیگری از قبیل کافئین یا آنتی‌هیستامین‌ها است که با نام‌های تجاری مختلفی از قبیل ("زنانه"[2]، "میگرنی"، "آرتریتی" و "ماکزیمم") یا فرمولاسیون ویژه دوزاژ (قرص‌های دارای پوشش روده‌ای، ژله‌ای، محلول‌ها، گروه تجزیه شونده‌های خوراکی و قرص‌ها، محصولات آهسته آزاد شونده، پودری، جوشان) که بر استفادهٔ ویژه یا قدرت آنها تأکید دارند، عرضه می‌شوند. به علت همین ویژگی‌ها، قیمت این محصولات بالاتر است و در بیشتر مواقع یک داروی ژنریک با قیمت کمتر می‌تواند

1- Over-the-counter 2- Women's

به همان اندازه مؤثر باشد. علت خرید این محصولات احتمالاً آن است که افراد جامعه همواره به علت وجود طیف گسترده‌ای از محصولات عرضه شده برای انتخاب سردرگم می‌شوند و معمولاً محصولاتی را که بیشتر تبلیغ می‌شوند، خریداری می‌کنند.

طی چهار دهه گذشته سازمان غذا و داروی آمریکا دست به مرور منظم داروهای موجود در فهرست OTC و بررسی آن‌ها از لحاظ ایمنی و اثربخشی زده است که دو نتیجهٔ مهم را در بر داشته: (۱) ترکیباتی که غیر مؤثر یا غیر ایمن بوده‌اند از بین فرمولاسیون‌های محصول‌های OTC جمع‌آوری شده‌اند (مانند عوامل آنتی‌موسکارینی از بین محصولات OTC برای خواب شده‌اند، آتاپولژیت[1] و پلی‌کاربوفیل دیگر به عنوان محصول ضد اسهال به فروش نمی‌روند؛ و (۲) داروهایی که قبلاً فقط با نسخه به فروش می‌رسیدند و بعدها طی این مطالعات، ایمنی و اثربخشی آنهابرای استفاده بدون نظارت پزشک به اثبات رسید، جزء محصولات OTC قرار گرفتند (جدول ۱-۶۳). وضعیت فروش داروها از حالت نسخه‌ای به وضعیت OTC شتاب گرفته و خوددرمانی در ایالات متحده افزایش یافته است. به علاوه در حال حاضر بیش از ۱۰۰ محصول OTC با دوزاژ و ترکیبات مختلف وجود دارند که تا ۴۰ سال قبل فقط با نسخه فروخته می‌شدند. چنین داروهایی مانند دوکوزانول[2] و قرص مکیدنی پولاکریلکس نگ نیکوتینی[3] هر دو از حالت تجویز با نسخه در آمده و مستقیم به صورت OTC عرضه می‌شوند. برخی ترکیبات OTC هستند که قبلاً تنها در دوزهای پایین وجود داشتند، امّا در حال حاضر فرمولاسیون‌های قوی‌تر یا فرمولاسیون‌های با قدرت تجویزی اصلی آنها به بازار آمده است. مثال‌هایی از دیگر داروهای تجویزی با پتانسیل برای طبقه‌بندی دوباره OTC در آینده شامل درمان جایگزین نیکوتین (استنشاقی، دهانی، اسپری بینی) برای قطع دخانیات، مهارکننده‌های پمپ پروتون (پنتوپرازول) برای سوزش سردل، و آنتی‌هیستامین‌های غیرتسکینی نسل دوم (دس‌لوراتادین، لووستیریزین) برای رهایی از آلرژی و علایم سرماخوردگی است. تغییر طبقهٔ دارو از حالت نسخه‌ای به وضعیت OTC بسیار مشکل است و بسیاری از داروها نتوانسته‌اند به عنوان OTC تأیید شوند. در حالی که از دهه ۱۹۹۰ این روند تغییرات شدیدی داشته است. تجویز داروهای OTC و فرآیند طبقه‌بندی آنها بسیار هزینه‌بر و دشوار بوده و داروهای کمی کاندید این تغییر هستند (برای مثال مصرف‌کنندگان می‌توانند خودشان تشخیص می‌دهند). به عنوان مثال داروهای پایین‌آورندهٔ کلسترول به نام کلسیترآمین، لوواستاتین و پراواستاتین از گروه OTC خارج شدند، زیرا ایمنی و اثربخشی آنها به عنوان OTC قابل اعتماد نیست. کمیتهٔ مشورتی اعتقاد دارد که تشخیص و نظارت مداوم مراجع حرفه‌ای بهداشت و سلامت برای مدیریت هیپرلیپیدمی که وضعیتی مزمن و بدون علامت با عواقب بالقوهٔ تهدیدکنندهٔ حیات است، ضروری است. در توصیه‌ای مشابه، آسیکلوویر خوراکی که در درمان هرپس تناسلی راجعه استفاده می‌شود به عنوان OTC تصویب نشد، زیرا عدم تشخیص صحیح و مصرف نامناسب این دارو می‌تواند منجر به مقاومت ویروسی شود.

سه دلیل برای ضروری‌بودن آشنایی پزشکان با محصولات گروه OTC وجود دارد. اول این که بسیاری از داروهای OTC برای درمان بیماری‌های شایع مؤثرند و خیلی مهم است که پزشک بتواند در انتخاب یک داروی ایمن و اثربخش به بیمار کمک کند. بسیاری از پزشکان طبق رویهٔ معمول خود محدودیت‌هایی را برای قیمت داروی تجویزی خود در نظر می‌گیرند و از آنجایی که داروهای OTC به ندرت تحت پوشش بیمه‌ای قرار دارند، پزشکان باید سعی داشته باشند که مؤثرترین درمان OTC را برای بیمار خود تجویز کنند (جدول ۲-۶۳). دوم این که بسیاری از ترکیبات فعال موجود در داروهای OTC می‌توانند سبب بدترشدن شرایط موجود یا تداخل با داروهای نسخه‌ای شوند (فصل ۶۶، تداخل‌های مهم دارویی و مکانیسم آنها را ببینید) و آخر این که استفاده ناصحیح یا سوءمصرف برخی داروهای OTC می‌تواند مشکلات پزشکی پیچیده‌ای را ایجاد کند. به عنوان مثال فنیل پروپانول آمین یک داروی مقلد سمپاتیک است که در بسیاری از داروهای سرماخوردگی آلرژی و کنترل وزن تجویز می‌شود. این دارو به علت گزارش‌هایی در مورد افزایش سکتهٔ خونریزی‌دهنده با مصرف این دارو از سوی FDA ارائه شده از عرضهٔ عمومی جمع‌آوری شده است. دکسترومتورفان، ضد سرفه‌ای که در بسیاری فرآورده‌های سرفه و سرماخوردگی یافت می‌شود، به‌طور فزاینده‌ای در دوزهای بالا (مانند ۵ تا ۱۰ بار بیشتر از دوز پیشنهادی ضد سرفه) به عنوان توهم‌زا در نوجوانان مورد سوءمصرف قرار گرفته است. گرچه عوارض شدید همراه با دکسترومتورفان به عنوان دارو تنها در صورت مصرف بیش از حد، شایع نیست، بسیاری فرآورده‌های حاوی دکسترومتورفان در فرمول خود حاوی دیگر اجزاء شامل استامینوفن، آنتی‌هیستامین‌ها و مقلدین سمپاتیک هستند که در صورت مصرف بیش از حد می‌توانند، کشنده باشند. علاوه بر این سودوافدرین داروی محتوی دکونژستان است که در بسیاری

1- Attapulgite 2- Docosanol
3- Nicotinic polacrilex lozeng

جدول ۱-۶۳ داروهای انتخابی که از تجویزی به بدون نسخه از سوی اداره غذا و دارو تغییر وضعیت پیدا کردند

عامل دارویی	اندیکاسیون	سالی که اولین‌بار دارو وارد گروه OTC گردید	نمونه‌هایی از یک محصول تجاری
داروهای سیستمیک			
ستریزین	آنتی‌هیستامین	۲۰۰۷	Zyrtec
سایمتیدین	کاهش‌دهنده اسید (بلوکر H_2)	۱۹۹۵	Tagamet HB
اسراومپرازول	کاهنده اسید (مهارکننده پمپ پروتون)	۲۰۱۴	Nexium 24HR
فاموتیدین	کاهش‌دهنده اسید (بلوکر H_2)	۱۹۹۵	Peptid AC
فکسوفنادین	آنتی‌هیستامین	۲۰۱۱	Allergra 12Hour, Allergra 24Hour
ایبوپروفن	مسکن، تب‌بر (NSAID)	۱۹۸۴	Advil Motrin IB
لانسوپرازول	کاهش‌دهنده اسید (مهارکننده پمپ پروتون)	۲۰۰۹	Prevacid 24HR
لوونورژسترول	ضدبارداری اورژانسی	۲۰۰۶	Plan B One-step
لوراتادین	آنتی‌هیستامین	۲۰۰۲	Claritin, Alavert
ناپروکسن سدیم	مسکن ـ تب‌بر (NSAID)	۱۹۹۴	Aleve
سیستم جذب پوستی نیکوتین	ترک سیگار	۱۹۹۶	Nicoderm CQ
آدامس پولاکریلکس نیکوتینی	ترک سیگار	۱۹۹۶	Nicorette
امپرازول	کاهش‌دهندهٔ اسید (مهارکنندهٔ پمپ پروتون)	۲۰۰۳	Prilosec OTC, zegeridOTC
ارلیستات	کمک به کاهش وزن	۲۰۰۷	Alli
پلی‌اتیلن گلیکول	ملین	۲۰۰۶	MiralAX
رانی‌تیدین	کاهش‌دهندهٔ اسید (بلوکر H_2)	۱۹۹۵	Zantac 75, Zantac 150
داروهای موضعی			
بوتنافین	ضد قارچ (موضعی)	۲۰۰۱	Lotrimin Ultra
کرومولین	ضدحساسیت (احتقان) بینی	۱۹۹۷	Nasalcrom
فلوتیکازون پروپیونات	استروئید اینترانازال در رینیت آلرژیک	۲۰۱۴	Flonase Allergy Relief
کتوکونازول	شامپو ضد شوره	۱۹۹۷	Nizoral A-D
کتوتیفن فومارات	آنتی‌هیستامین چشمی	۲۰۰۶	Alaway, Zaditor
میکوکونازول	ضد قارچ (واژینال)	۱۹۹۱	Monistat-1, Monistat-7, Monistat-3
مینوکسیدیل	محرک رشد مو	۱۹۹۶	Men's Rogaine, Men's Rogaine Extra Strenght For Menm Women's Rogaine
نفازولین / فنیرامین	ضداحتقان ـ آنتی‌هیستامین چشمی	۱۹۹۴	Naphcon A, Opcon A. Visine-A
اکسی‌بوتینین	مثانه پرکار (آنتی‌کولینرژیک ترانس درمال)	۲۰۱۳	Oxytrol for Women
تربینافین	ضد قارچ (موضعی)	۱۹۹۹	Lamisil AT
تیوکونازول	قارچ (واژینال)	۱۹۹۷	Vagistat-1
تریامسینولون استنوئید	استروئید پوستی در رینیت آلرژیک	۲۰۱۳	Nasocort Allergy 24HR

محصولات سرماخوردگی OTC وجود دارد. از این دارو به صورت غیر قانونی برای تولید متامفتامین استفاده شده است. آگاهی عمومی پزشکان در مورد این محصولات و فرمولاسیون‌های آن موجب می‌شود که بهتر بتوانند به حل مشکلات بالقوهٔ مربوط به این داروها در بیماران کمک کنند.

در جدول ۲-۶۳ فهرست محصولاتی که می‌توانند به‌طور مؤثر سبب درمان مشکلات پزشکی رایج شوند، آورده شده است. انتخاب یک ماده در مقابل داروی دیگر در مورد بیماران دارای شرایط خاص پزشکی یا بیمارانی که داروهای دیگری نیز دریافت می‌کنند، بسیار مهم است. این مسائل در فصول بعد مورد بحث قرار خواهند گرفت. توصیه‌های جدول ۲-۶۳ برپایهٔ اثربخشی ترکیبات و نیز اصول بیان شده در ذیل ارائه شده است.

۱. دارویی را انتخاب کنید که با توجه به ترکیبات و دوزاژ، ساده‌ترین فرمولاسیون را داشته باشد. به طور کلی محصولاتی که یک ترکیب مؤثر در آنها به کار رفته باشد، برتری دارند. در برخی محصولات ترکیبی، تمام اجزاء موجود در دارو دارای دوزدرمانی مؤثر هستند، در حالی که در برخی محصولات، چند جزء دارای دوزدرمانی مؤثر و اجزاء دیگر، دوزهای زیر حد مؤثر درمانی دارند. به علاوه ممکن است طول مدت اثر اجزاء با هم تفاوت داشته باشند و نیز همیشه این احتمال وجود دارد که پزشک یا بیمار از وجود مادهٔ فعال موجود در محصول آگاهی نداشته باشند. برای مثال، استامینوفن در بسیاری از محصولات سرماخوردگی و سرفه وجود دارد و یک بیمار ناآگاه از وجود این ماده ممکن است علاوه بر استامینوفن موجود در داروی سرماخوردگی، دوزهای جداگانه‌ای از این مسکن را نیز مصرف کند که به صورت بالقوه می‌تواند سبب بروز عوارض کبدی شود.

۲. محصولی را انتخاب کنید که محتوی دوزهای دارویی مؤثر باشد.

۳. مصرف‌کنندگان و افرادی که دارو را تهیه می‌کنند برچسب مشخصات (Drug Fact) را به دقت بخوانید تا متوجه شوید که کدام ترکیبات موجود در آن با در نظر گرفتن علائم بیماری و وضعیت سلامتی او، برایش مناسب هستند و چه مطلبی در مورد درمان‌های پزشکی که بیمار در حال حاضر آنها را دریافت می‌کند، ذکر شده است. این پدیده بسیار با اهمیت است زیرا بسیاری از داروها با یک نام تجاری مشابه حاوی مواد تشکیل‌دهنده متفاوتی هستند و به منظور کاربردهای مختلفی برچسب خورده می‌شوند. برای مثال محصولات مختلف (با ترکیبات تشکیل‌دهنده فعال) حاوی نام Allerga شامل Allerga Allerga (فکسوفنادین) Allerga (فکسوفنادین و پسودوافدرین)، و کرم ضد خارش Allerga (آلانتوئین و دیفن‌هیدرامین) می‌باشند. این فعالیت بازاریابی به صورت گسترش نام تجاری اگرچه قانونی است اما گیج‌کننده بوده و ممکن است خطر پزشکی را زیاد کند.

۴. اگر محصول نوع ژنریک دارد، آن را توصیه کنید.

۵. نسبت به ادعاها یا حیله‌های تبلیغاتی در مورد مزیت خاص یک محصول نسبت به انواع دیگر هوشیار باشید.

۶. برای کودکان دوز لازم مصرفی، شکل دوزاژ و طعم خوراکی دارو از موارد اصلی قابل‌توجه است.

از تجویز OTCهای دارای برخی ترکیبات خاص برای بعضی بیماران خاص باید خودداری نمود یا با احتیاط تجویز شود، زیرا ممکن است سبب بدتر شدن مشکلات پزشکی یا تداخل با داروهای مصرفی او بشوند. گاهی در بعضی OTCها که انتظار آن را به طور معمول نداریم، ترکیبات فعال بسیار قدرتمندی وجود دارند (جدول ۳-۶۳). OTCها دارای برچسب هایی با چهارچوب استاندارد و حاوی توضیحات مربوط به اندیکاسیون‌های مصرف، دوزاژ، موارد احتیاط و مواد فعال و غیر فعال موجود در محصول است. بسیاری از مصرف‌کنندگان این اطلاعات را به دقت نمی‌خوانند یا آنها را درک نمی‌کنند. فقدان آگاهی در مورد مواد موجود در OTCها و اعتقاد بسیاری از پزشکان به بی‌اثر بودن و مضربودن این محصولات، گاهی می‌تواند سبب سردرگمی در تشخیص و حتی اختلال در درمان شود. به‌عنوان مثال تعداد بی‌شماری از محصولات شامل مسکن‌ها و محصولات مربوط به آلرژی، سرفه و سرماخوردگی محتوی مواد مقلد سمپاتیک هستند. این محصولات در افراد دیابتی نوع I و بیماران مبتلا به فشار خون، آنژین یا هیپرتیروئیدیسم باید با احتیاط تجویز شده یا خودداری شوند. آسپیرین نباید برای بچه‌ها و سالخوردگان برای عفونت ویروسی (همراه یا بدون تب) به علت افزایش خطر سندرم رِی (Reye) تجویز شود. از تجویز آسپیرین و سایر NSAIDها برای افراد مبتلا به بیماری زخم‌های گوارشی، اختلالات پلاکتی و بیمارانی که ضدانعقادهای خوراکی دریافت می‌کنند باید خودداری نمود. سایمتیدین (یک آنتاگونیست رسپتور H_2) یک مهارکنندهٔ شناخته شدهٔ متابولیسم دارویی در کبد است و می‌تواند سبب افزایش سطوح خونی و سمیت بسیاری از داروها از قبیل فنی‌توئین، تئوفیلین و وارفارین شود.

استفادهٔ ناصحیح یا بیش از حد از محصولات OTC می‌تواند موجب مشکلات پزشکی قابل توجهی شود. یک مثال ابتدایی در

جدول ۲-۶۳ ترکیبات موجود در گروه‌های OTC منتخب

طبقه OTC	دارو و دوزاژ معمول برای بزرگسالان	نمونه محصولات	ملاحظات
کاهش‌دهنده‌های اسید (آنتاگونیست‌های H_2)	سایمتیدین، ۲۰۰mg یک یا دو بار در روز فاموتیدین ۲۰mg–۱۰ یک یا دو بار در روز رانی‌تیدین، ۱۵۰mg–۷۵، یک یا دو بار در روز	Tagamet HB, various generic Pepcid AC, Maximum Strength Pepcid AC, various generic Zantac 75, Zantac 150, various generic	این محصولات برای بهبود سوزش سر معده، سوءهاضمه و معده درد تأیید شده‌اند. نباید بیشتر از ۲ هفته مصرف شوند و نیز برای کودکان کوچک‌تر از ۱۲ سال توصیه نمی‌شوند.
کاهش‌دهنده‌های اسید (مهارکننده‌های پمپ پروتون)	اس‌اومپرازول منیزیوم، ۲۲/۳mg یک بار در روز به مدت ۱۴ روز لانسوپرازول، ۱۵ mg یک بار در روز به مدت ۱۴ روز امپرازول منیزیوم، ۲۰/۶mg یک بار در روز به مدت ۱۴ روز امپرازول (۲۰mg) با سدیم بی‌کربنات (۱۱۰۰mg) یک بار در روز به مدت ۱۴ روز	Nexium 24HR Prilosec OTC, various generic Prevacid 24 HR ZegeridoTC	امپرازول نخستین داروی مهارکنندهٔ پمپ پروتون بود که برای درمان سوزش سر معده در بزرگسالان (بیشتر از ۱۸ سال) که به میزان ۲ بار یا بیشتر در هفته بروز می‌کند، تأیید شد. از این دارو نباید بیشتر از ۱۴ روز یا بیشتر از ۴ ماه، استفاده شود، مگر این که دستور پزشک باشد. اس‌امپرازول منیزیوم ۲۲/۳mg برابر با ۲۰mg از اس‌امپرازول است. ۲۰/۶mg از امپرازول منیزیوم معادل ۲۰mg امپرازول (قدرت نوع نسخه‌ای) است.
محصولات (ضد) آکنه	بنزوئیل پراکسید ۱۰٪ و ۵٪	Clearasil, Oxy-10, various generic	یکی از مؤثرترین محصولات درمان آکنه است. به صورت اسپری، یک یا دو بار در روز استفاده می‌شود. در صورت تحریک‌شدن زیاد پوست، باید تعداد دفعات و میزان داروی مصرفی کم شود.
محصولات درمان آلرژی و سرماخوردگی	کلرفنیرامین، ۴mg، هر ۶–۴ ساعت؛ ۸mg (آهسته‌رهش) هر ۱۲–۸ ساعت؛ ۱۲mg (آهسته‌رهش) هر ۱۲ ساعت کلماستین ۱/۳۴mg هر ۱۲ ساعت ستیریزین، ۱۰mg هر ۲۴ ساعت دی‌فنیل‌هیدرامین، ۵۰mg–۲۵ هر ۶–۴ ساعت فکسوفنادین ۶۰mg هر ۱۲ ساعت؛ ۱۸۰mg هر ۲۴ ساعت لوراتادین، ۱۰mg هر ۲۴ ساعت برم‌فنیرامین (۴mg) همراه با فنیل‌افرین (۱۰mg) هر ۴ ساعت ستیریزین (۵mg) همراه با سودافدرین (۱۲۰mg) هر ۱۲ ساعت کلرفنیرامین (۴mg) همراه با فنیل‌افرین (۱۰mg) هر ۴ ساعت	Chlor-Trimeton Allergy, various generic Tavist Allergy various generic Zytrec, various generic Benadryl Allergy, various generic Allerga 12Hour, Allerga 24Hour, Various generic Alavert, Claritin, various generic Dimetapp Cold & Allergy, various generic Zyrtec-D Allerset PE, Sudafed PE Sinus & Allergy, various generic	آنتی‌هیستامین‌ها به تنهایی موجب فروکش‌کردن بیشتر علائم مربوط به رینیت آلرژیک یا تب یونجه می‌شوند. کلرفنیرامین، برم‌فنیرامین و کلماستین ممکن است تا حدی موجب خواب‌آلودگی شوند. سیترزین، فکسوفنادین و لوراتادین که هر دو آنتی‌هیستامین نسل دوم هستند از نظر درمانی با داروهای نسل اول قابل مقایسه هستند؛ این داروها اثرات ضد کولینرژیک ناچیزی دارند در نتیجه اثرات آرام‌بخشی کمتری نشان می‌دهند. گاهی علائم بیماری به علت افزوده‌شدن یک ماده مقلد سمپاتیک بهبود نمی‌یابد. فروش محصولات OTC محتوی سودوافدرین ممنوع است ملاحظات

جدول ۲-۶۳ ترکیبات موجود در گروه‌های OTC منتخب (ادامه)

طبقه OTC	دارو و دوزاژ معمول برای بزرگسالان	نمونه محصولات	ملاحظات
	فکسوفنادین ۶۰mg هر ۱۲ ساعت؛ ۱۸۰mg هر ۲۴ ساعت فکسوفنادین (۱۸۰mg) همراه با سودافدرین (۲۴۰mg) هر ۲۴ ساعت لوراتادین (۵mg) همراه با سودافدرین (۱۲۰mg) هر ۱۲ ساعت لوراتادین (۱۰mg) با سودوافدرین (۲۴۰mg) هر ۲۴ ساعت	Allerga-D 12 Hour, various generic Allerga-D 24 Hour Claritin-D 12 Hour, various generic Claritin-D 24 Hour	مربوط به ضداحتقان‌ها (دکوونژستان‌ها را ببینید).
مسکن‌ها و تب‌برها	استامینوفن ۶۵۰mg–۳۲۵ هر ۶-۴ ساعت؛ ۱۳۰۰mg–۶۵۰ (انواع آهسته‌رهش) هر ۸ ساعت آسپیرین، ۶۵۰mg–۳۲۵ هر ۶-۴ ساعت ایبوپروفن، ۴۰۰mg–۲۰۰ هر ۶-۴ ساعت (از ۱۲۰۰mg در هر ۲۴ ساعت تجاوز نکند) ناپروکسن سدیم ۲۲۰mg هر ۱۲-۸ ساعت (نبایستی از ۶۰۰mg هر ۱۲ ساعت تجاوز کند)	Tylenol, Extra strength, Tylenol, Tylenol 8-Hour, various generic Bayer Aspirin, Ecotrin, various generic Advil, Motrin IB, various generic Aleve, various generic	استامینوفن فاقد اثر ضد التهابی است، اما فرم مایع آن هم وجود دارد و این دوزاژ بیشتر برای کودکان و نوزادان که توانایی جویدن یا قورت‌دادن قرص را ندارند تجویز می‌شود. دوز روزانهٔ کلی نباید از ۴g در ۲۴ ساعت (۲g/d در یک مصرف‌کنندهٔ معمول الکلی) تجاوز کند. آسپیرین در برخی افراد (متن را ببینید) باید با احتیاط مصرف شود. استفاده از محصولات OTC محتوی آسپیرین، سایر سالیسیلات‌ها استامینوفن، ایبوپروفن یا ناپروکسن خطر مسمومیت کبدی و خونریزی گوارشی در افرادی که بیش از ۳ وعده الکل در روز مصرف می‌کنند یا سن بیش از ۶۰ سال دارند، یا زخم معده دارند، یا استروئیدها یا ضدانعقاد مصرف می‌کنند یا ۳ بار بیشتر الکل مصرف می‌کنند افزایش می‌یابد. مصرف طولانی‌مدت NSAIDs خطر بروز حملات قلبی را افزایش می‌دهد.
ضداسیدها	منیزیوم هیدروکسید و آلومینیوم هیدورکسید به تنهایی یا در ترکیب با هم؛ کلسیم کربنات، دوزاژ با توجه به دستورالعمل درج شده روی برچسب محصول متفاوت است.	Maalox, Milk of magnesia, Mylanta, Tums, various generic	با حالت ترکیبی منیزیوم و آلومینیوم هیدروکسید با هم احتمال یبوست یا اسهال کم است و اغلب ظرفیت بالایی برای خنثی‌کردن اسید حاصل می‌شود. در برخی محصولات، سایمتیکون که یک ماده ضد نفخ است برای کم‌کردن نفخ و فشار داخل شکم اضافه می‌شود.
داروهای ضد کرم (عفونت‌های کرمکی)	پیرانتل پاموات، ۱۱mg/kg (دوز حداکثر=۱g)	Pin-X, Reese's Pinworm	درمان تمامی اعضای خانواده ضروری است. در صورتی که سن بیمار کمتر از ۲ سال باشد یا وزن

جدول ۲-۶۳ ترکیبات موجود در گروه‌های OTC منتخب (ادامه)

طبقه OTC	دارو و دوزاژ معمول برای بزرگسالان	نمونه محصولات	ملاحظات
			برای زیر ۲۵ پوند باشد، مشورت با پزشک ضروری است. تمامی البسه و لباس‌های زیر تا زمان رفع عفونت باید روزانه شستشو شوند. در صورت برطرف‌نشدن علایم پس از دو هفته، برای تکرار دوز با پزشک مشورت شود.
عوامل ضد اسهال	بیسموت ساب‌سالیسیلات ۵۲۴mg هر ۶۰-۳۰ دقیقه تا میزان مورد نیاز، حداکثر تا ۸ دوز روزانه	Kaopectate, Pepto-Bismol, various generics	در صورت همراه‌بودن اسهال با تب >۱۰۱°F یا وجود خون یا موکوس در مدفوع نباید از داروهای ضد اسهال استفاده شود. نمک‌های بیسموت می‌توانند موجب تیره‌شدن زبان و/یا مدفوع می‌شوند. سالیسیلات‌ها جذب می‌شوند و در صورت استفادهٔ همزمان با آسپیرین، می‌توانند موجب وزوز گوش شود.
	لوپرامید، ابتدا ۴mg، سپس ۲mg پس از هر مدفوع شل به‌طوری که از ۸mg روزانه در ۲۴ ساعت تجاوز نکند.	Imodium A-D, various generic	لوپرامید اپیوئید (مخدر) سنتتیک است که با اثر روی عضلات صاف روده موجب کاهش حرکات آن و افزایش جذب آب و الکترولیت‌ها می‌شود. این دارو نفوذ ضعیفی به CNS دارد و در مقایسه با دی‌فنیل اکسیلات یا اُپیات‌ها عوارض جانبی کمتری دارد. این ماده یک محصول تحت کنترل نمی‌باشد.
محصولات ضدقارچی موضعی	بوتنافین ۱٪ (کرم) یک‌بار در روز روی موضع موردنظر به‌کار برده شود.	Lotrimin Ultra	برای درمان تنیاپدیس (پای ورزشکاران) مؤثر می‌باشد، و تنیاکوریس (خارش ژوک)، تینا کورپوریس (کرم حلقه‌ای). کلوتریمازول و میکونازول همچنین در مقابل کاندیدا آلبیکنس مؤثر هستند. متخصصان بالینی باید هشیار باشند که محصولاتی که همان نام Brand را دارند، الزاماً محتوی همان اجزاء نیستند.
	کلوتریمازول ۱٪ (کرم، پودر، محلول)، دوبار در روز روی موضع موردنظر مالیده شود (صبح و شب).	Lotrimin AF (various formulations) cream, various generic	
	میکونازول ۲٪ کرم (کرم، پودر، محلول) دوبار در روز روی موضع موردنظر مالیده شود (صبح و شب).	Cruex, Desenex, Lotrimin AF (powder, spray) Zeasorb-AF	
	تربینافین، ۱٪ (کرم، ژل، محلول) یکبار روزانه (ring worm/jock itch) یا دوبار روزانه (پای ورزشکاران [athlete's foot]) در محل موضع مالیده شود.	Lamisil AT	
	تولنافتات ۱٪ (کرم، پودر، اسپری، محلول) روزی دوبار روی موضع موردنظر مالیده شود (صبح و شب).	Lamisil AF Defence (powder), Tinactin, Ting cream, various generic	

جدول ۲-۶۳ ترکیبات موجود در گروه‌های OTC منتخب (ادامه)

طبقه OTC	دارو و دوزاژ معمول برای بزرگسالان	نمونه محصولات	ملاحظات
محصولات ضد قارچی واژینال	کلوتریمازول (کرم واژینال ۱٪ و ۲٪، قرص‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرمی)؛ برای دوزاژ ملاحظات را نگاه کنید.	Gyne-Lotrimin-7, Gyne-Lotrimin-3, various generic	ضد قارچ‌های واژینال موضعی فقط باید برای درمان کاندیدیاز والوواژینال راجعه در زنان سالم غیر باردار که قبلاً این عارضه در آنها توسط پزشک تشخیص داده شده، استفاده شوند. یک اپلیکاتور (۱٪) یا یک قرص (۱۰۰mg) به صورت داخل واژنی در موقع خواب و ۷ روز پشت سر هم استفاده شود. یا این که یک اپلیکاتور پر (۲٪) یا یک قرص (۲۰۰mg) در داخل واژن در موقع خواب، ۳ روز متوالی استفاده شود.
	میکونازول (کرم واژینال ۲٪ و ۴٪؛ شیاف‌های واژینال ۱۰۰ و ۲۰۰ و ۱۲۰۰ میلی‌گرمی)؛ برای دوزاژ ملاحظات را ببینید.	Monistat-7, Monistat-3, vagistat-3, various generic	یک اپلیکاتور پر در موقع خواب، ۷ روز پشت سرهم، (۲٪) یا ۳ روز متوالی (۴٪) یا این که یک شیاف داخل واژنی در موقع خواب در ۷ روز متوالی (۱۰۰mg) یا ۳ روز متوالی (۲۰۰mg) یا (۱۲۰۰mg) ۱ روز استفاده شود.
	تیوکونازول، پماد ۶/۵٪ واژینال، یک اپلیکاتور پر به صورت داخل واژنی در موقع خواب (یک تک دوز)	Monistat-1, Vagistat-1, various generic	
محصولات ضدالتهابی موضعی	هیدروکورتیزون ۰/۵٪ (کرم، پماد، لوسیون)، ۱٪ (کرم، ژل، پماد، لوسیون، اسپری)	Cortaid, Cortizone-10, Preparation H, Hydrocortisone, various generic	برای تسکین فوری خارش و التهاب ناشی از بثورات کوچک ایجاد شده در اثر تماس یا درماتیت آلرژیک، نیش حشرات و هموروئید مقدار کم تا متوسطی از محصول را، دو تا سه مرتبه در روز روی موضع بمالید.
ضدسرفه‌ها	کدئین، ۱۰-۲۰mg هر ۶-۴ ساعت، دوز کلی در یک ۲۴ ساعت نباید از ۱۲۰mg فراتر رود (با گوافنزین)	various generic	با اثر مرکزی سبب افزایش آستانهٔ سرفه می‌شود. با دوز مورد نیاز برای سرکوب سرفه، احتمال پیدایش اعتیاد پایین است. در بسیاری از مناطق ضدسرفه‌های کدئینی جزء داروهای نارکوتیک V هستند به عنوان OTC به فروش نمی‌رسند.
	دکسترومتورفان، ۱۰-۲۰mg هر ۴ ساعت یا ۳۰mg هر ۸-۶ ساعت؛ ۶۰mg (سوسپانسیون با آزادسازی گسترده) هر ۱۲ ساعت.	Delsym 12-Hour Cough, Robitussin Cough, Vicks 44 Cough, Various generic	دکسترومتورفان محصول غیراپیوئیدی هم گروه با لوورفانول و بدون اثرات ضددردی یا مخدری است. اغلب در ترکیب با آنتی‌هیستامین‌ها، دکونژستان‌ها

جدول ۲-۶۳ ترکیبات موجود در گروه‌های OTC منتخب (ادامه)

طبقه OTC	دارو و دوزاژ معمول برای بزرگسالان	نمونه محصولات	ملاحظات
			(ضداحتقان‌ها) و اکسپکتورانت‌ها (خلط‌آورها) به کار می‌رود. در دوزهای بالا (>۲mg/kg) دکسترومتورفان می‌تواند اثرات توهم‌زایی شبه فن‌سیکلیدین را القاء نماید.
ضداحتقان‌های موضعی	اکسی‌متازولین، ۰/۰۵٪ محلول داخل بینی، ۳-۲ اسپری در هر سوراخ بینی (دو بار در روز هر ۱۰ تا ۱۲ ساعت) فنیل‌افرین (۰/۵٪، ۱٪)، محلول داخل بینی، ۳-۲ اسپری / قطره در دو سوراخ بینی در فواصل زمانی حداقل ۴ ساعته	Afrin, Neo-Synephrine, Vicks Sinex, various generic Neo-Synephrine, various generic	مقلدین سمپاتیک موضعی برای تخفیف فوری رینوره در سرماخوردگی و آلرژی‌ها مفید هستند. داروهای طولانی اثر (اکسی‌متازولین و زایلومتازولین) همواره برتری دارند، اگرچه فنیل‌افرین نیز به همین میزان مؤثر است. ضداحتقان‌های موضعی نباید بیش از ۳ روز (به منظور جلوگیری از بازگشت احتقان بینی) استفاده شوند.
ضداحتقان‌های سیستمیک	فنیل‌افرین ۱۰mg هر ۴ ساعت سودوافدرین، ۶۰mg هر ۶-۴ ساعت یا ۱۲۰mg (آهسته‌رهش) هر ۱۲ ساعت یا ۲۴۰mg (آهسته‌رهش) هر ۲۴ ساعت	Sudafed PE, various generic combination products Sudafed, various generic	ضداحتقان‌های خوراکی اثر بسیار طولانی‌تری دارند، اما می‌توانند عوارض سیستمیک بیشتری از جمله عصبانیت، بی‌قراری، تحریک‌پذیری و بی‌خوابی را به همراه داشته باشند. این مواد همچنین در داخل خلط‌آورها، ضدسرفه‌ها و مسکن‌ها نیز کاربرد دارند. قوانین فدرال برای جلوگیری از استفاده نامشروع از این مواد برای تولید متامفتامین وضع شده‌اند به طوری که محصولات محتوی سودوافدرین باید در کابینت‌های قفل شده یا پشت کانتر داروخانه نگهداری شوند و فقط می‌توانند به مقادیر محدود آن هم پس از امضاء دفتر مخصوص و ارائه کارت شناسایی عکس‌دار توسط مشتری، فروخته شوند.
ضدبارداری اورژانسی	لوونورژسترول[۱]، قرص ۱/۵ میلی‌گرمی هر چه سریع‌تر پس از یک رابطهٔ جنسی بدون جلوگیری خورده شود اما بیش از ۷۲ ساعت به تأخیر نیفتد.	Plan B One-Step	لوونورژسترل از تخمک‌گذاری جلوگیری کرده و ممکن است بارورسازی یا لانه‌گزینی را مهار نماید. وقتی مستقیماً در خلال ۷۲ ساعت پس از آمیزش محافظت نشده مصرف شود، شانس بارداریی را تا ۸۹٪ کاهش می‌دهد.

جدول ۲-۶۳ ترکیبات موجود در گروه‌های OTC منتخب (ادامه)

طبقه OTC	دارو و دوزاژ معمول برای بزرگسالان	نمونه محصولات	ملاحظات
خلط‌آورها	گوافنزین ۴۰۰mg-۲۰۰ هر ۴ ساعت؛ ۱۲۰۰mg-۶۰۰ (آهسته‌رهش) هر ۱۲ ساعت	Mucine X, Robitussin, various generic	تنها محصول OTC خلط‌آور است که ایمنی و اثربخشی آن از سوی FDA به تأیید رسیده اغلب در محصولات با ضدسرفه‌ها، ضداحتقان‌ها و آنتی‌هیستامین‌ها ترکیب می‌شود.
محرک‌های رشد مو	مینوکسیدیل، از محلول‌های ۲٪ (برای زنان)، فوم ۵٪، محلول (برای مردان)، همچنین محلول ۱/۲ (فوم) یا 1mL (محلول) ۲ بار در روز روی مناطق موردنظر پوست سر به کار برده شود.	Men's Rogaine, Women's Rogaine, Men's Rogaine Extra Streng	به نظر می‌رسد این محصول با تحریک مستقیم فولیکول‌های مو سبب افزایش ضخامت مو و کاهش ریزش مو می‌شود. برای مشاهدهٔ اثر ممکن است درمان به مدت ۴ ماه یا بیشتر مورد نیاز باشد. اگر رشد موهای جدید دیده شد، ادامهٔ درمان تا رسیدن تراکم موها به حد ثابت، ماهها و بدون قطع دارو ضروری است.
ملین‌ها	مواد حجمزا: محصولات پلی‌کربوفیل پسیلیوم و متیل‌سلولز. دوزاژ با توجه به دستورالعمل روی برچسب محصول متغیر است. دوزاژ متغیر است؛ با مشورت مصرف شود.	Citrucel, Fibercon, Konsyl, Metamucil, various generic	کم خطرترین (ایمن‌ترین) ملین برای مصرف‌های طولانی‌مدت مواد حجم افزا و نرم‌کننده‌های مدفوع هستند. ملین‌های نمکی (سالینی) و محرک‌ها باید به صورت حاد به کار روند و نه مزمن (متن را بخوانید) حجم‌افزاها با احتباس آب و افزایش حجم، مدفوع سبب تحریک حرکات دودی روده می‌شوند.
	هیپراسموتیک‌ها: گلیسرین، ۳-۲ گرم به صورت شیاف به ازای هر رکتوم در روز. پلی‌اتیلن گلیکول ۳۳۵۰ (پودر)، 17g در ۸-۴ اونس (اونس معادل 28/4cc) نوشیدنی برای هر روز	Fleet Glycerin Suppository, various generic; MiraLAX	گلیسرین اثر تحریک‌کننده موضعی در ترکیب با اثر اسموتیک دارد. فورمولاسیون پلی‌اتیلن گلیکول مولکول‌های بزرگ، به سختی جذب شونده که اثر اسموتیک ایجاد کرده و موجب نفخ و تخلیه و پاکسازی مدفوع می‌گردد.
	ملین‌ها (نرم‌کننده‌های) مدفوع: دوکوزات - سدیم، 500mg-50 روزانه، دوکوزات کلسیم، 240mg روزانه	Colace, Dulcolax, Surfak, various generic	با عمل دترژانی اجازهٔ نفوذ آب به داخل مدفوع و نرم‌شدن آن را می‌دهند.
	ملین‌های محرک: بیزاکودیل، 15mg-5 روزانه. سنا، دوزاژ آن با توجه به دستورالعمل ذکر شده روی برچسب محصول متفاوت است.	Dulcolax, Ex-Lax (variou), Ex-Lax, Senokot, various generic	عمل این گونه محرک‌ها شامل تحریک مستقیم موکوس روده یا شبکه میانتریک روده و در نتیجه افزایش حرکات دودی است. این محصولات همچنین سبب تغییر جذب مایعات و الکترولیت‌ها

جدول ۲-۶۳ ترکیبات موجود در گروه‌های OTC منتخب (ادامه)

طبقه OTC	دارو و دوزاژ معمول برای بزرگسالان	نمونه محصولات	ملاحظات
			و تجمع مایعات در لومن روده و تحریک تخلیه روده می‌شوند.
درمان مثانه پرکار (بیش‌فعال)	سیستم ترانس درمال اکسی‌بوتینین، ۱ پچ (که در پوست شکم، لگن و باسن) هر ۴ روز یک بار تجویز می‌شود	Oxytrol for Women	در درمان پرکاری و علائم مثانه بیش فعال (تکرار ادرار، و عدم توانمندی در نگهداری ادرار، بی‌اختیاری ادراری) در زنان استفاده می‌شود. اکسی‌بوتینین به عنوان یک آنتاگونیست رقابتی گیرنده موکسارینی عمل نموده و جهت شل شدن عضلات صاف به منظور افزایش ظرفیت آن می‌شود. سیستم ترانس درمان اکسی‌بوتینین ۳/۹mg/d در فاصله هر ۴ روز را آزاد می‌کند. فرآورده‌های OTC حاوی همان دوزاژ تجویز شده است. (oxytro)
شپش‌کش‌ها (شپش سر)	پرمترین ۱٪ پایرترین (۰/۳٪) ترکیب شده با پیپرونیل بوتوکساید (۴-۳٪)	Nix RID	دستورالعمل‌های مصرف متفاوت هستند. باید برچسب محصول مطالعه شود. لباس زیر، پیژامه، شانه‌ها و لیف بدن باید تا برطرف‌شدن تظاهرات این وضعیت هر روز شسته شوند. برای محصولات پایرترین، درمان مجدد در ۷ تا ۱۰ روز برای کشتن هر موجود زنده از تخم خارج شده. محصولات پرمترین اثرات باقیمانده‌ای تا ۱۰ روز دارند، بنابراین، مصرف مجدد لزومی ندارد، مگر اینکه لاروهای زنده ظرف ۷ روز یا بیشتر بعد از درمان اولیه قابل رؤیت باشند.
داروهای خواب	دیفن‌هیدرامین ۵۰mg-۲۵ هنگام خواب داکسیلامین، ۲۵mg نیم ساعت قبل از خواب	Nytol, Simply Sleep, Sominex, various generic Unisom, various generic	اثرات سرکوب‌کنندگی CNS دو آنتی‌هیستامین دیفن‌هیدرامین و داکسیلامین به خوبی به اثبات رسیده است. بی‌خوابی یکی از کاربردهای مهم این دو دارو است که نیازمند مراقبت پزشکی است و بنابراین بیماران باید در صورت پایداری بی‌خوابی به مدت بیش از دو هفته حتی با پزشک مشورت کنند.

جدول ۲-۶۳ ترکیبات موجود در گروه‌های OTC منتخب (ادامه)

طبقه OTC	دارو و دوزاژ معمول برای بزرگسالان	نمونه محصولات	ملاحظات
ترک سیگار	آدامس نیکوتین پولاکریلکس؛ دوزاژ برطبق دستورالعمل برچسب محصول متفاوت است. نیکوتین پولاکریلکس لوزنگ (قرص الماس شکل) دوزاژ طبق دستورالعمل برچسب محصول متفاوت است. نیکوتین دوزاژ برطبق دستورالعمل برچسب محصول متفاوت است.	Nicorette, various generic Nicorette, various generic Nicoderm CQ, various generic	محصولات جایگزین نیکوتین در تلفیق با حمایت‌های رفتاری در مقایسه با دارونما تقریباً دو برابر مؤثر هستند. دستورالعمل‌های مصرف به دقت باید خوانده شوند و چون قدرت محصولات مختلف با هم متفاوت است تعیین میزان مصرف و کاهش آن به وسیله خود فرد ضروری است.
کمک به کاهش وزن	ارلیستات، ۶۰mg با هر غذای شامل چربی (نه بیشتر از ۱۸۰mg/d)	Alli	برای کاهش وزن در بزرگسالان با اضافه وزن در بالای ۱۸ سال سن دارند در ترکیب با کاهش کالری، غذای با چربی کم و برنامه ورزشی، مورد تأیید است. ارلیستات یک مهارکننده لیپاز گوارشی است که به صورت سیستمیک جذب نمی‌شود و جذب چربی غذایی را مسدود می‌نماید. فرمولاسیون OTC مدلی با قدرت متوسط نسبت به شکل تجویزی دارو است (گزنیکال).

جدول ۳-۶۳ مواد پنهان در محصولات OTC

دارو یا گروه دارویی مخفی	گروه OTC محتوی دارو	نمونهٔ محصولات
الکل (اتانول درصد)	شربت‌های سینه، محصولات سرماخوردگی	Theraflu Nighttime (10%); Vicks NyQuil Cold & Flu Liquid (10%); Vicks NyQuil Cough (10%)
	دهان‌شویه‌ها	Listerine (27%); Scope (15%), Cepacol (14%)
آنتی‌هیستامین‌ها	مسکن‌ها	Advil PM; Alka-Seltzer PM; Excedrin PM; Bayer PM; Goody's PM Pain Relief Powder; Tylenol PM
	محصولات قاعدگی	Midol Complete; Pamoprin
	داروهای خواب	Nytol; Simply Sleep; Sominex; Unisom
آسپیرین و سایر سالیسیلات‌ها	ضد اسید	Alka-Seltzer Original; Alka-Seltzer Extra Strength
	ضد اسهال	Pepto-Bismol (bismuth subsalicylate); Kaopectate (bismuth subsalicylate)
	محصولات مورد استفاده در قاعدگی	Exedrin Menstrual Complete; Pamprin
	محصولات سرماخوردگی / آلرژی	Alka-Seltzer Formulation: Cold & Cough; Night Cold; Sinus
کافئین (قرص) ۵mg یا طبق پیشنهاد سازنده)	مسکن‌ها	Anacin (32)' Anacin Maximum Strenth (32); Arthritis Strength BC (65/pre-measured packet); BC Powder (65/pre-measured packet); Excedrin Extra Strength (65); Excedrin Migraine (65); Excedrin Tension Headache (65); Goody's Extra Strength
	محصولات قاعدگی	Headache Powder (33/pre-measured packet); Goody's Cool Orange (65/pre-measured packet) Excedrin Menstrual Complete (65); Midol Complete (60); Pamprin Max (65)
	محرک‌ها	NoDoz (200); Vivarin (200)
بی‌حس‌کننده‌های موضعی (معمولاً بنزوکائین)	ضدسرفه‌ها / قرص‌های الماسی شکل (لوزانگ)	Cepacol Instant Relief Sore Throat Lozenges; Chloraseptic Sore Throat; Sucrets; Bactine
	محصولات درماتولوژیک	Dermoplast; Lanacane; Solarcaine
	محصولات هموروئیدی	Bactine; Dermoplast; Lanacane; Solarcaine Americaine Ointment; Tronolane; Tucks Ointment
	محصولات مربوط به دندان درد، درد سرماخوردگی و محصولات دندانی	Anbesol; Kank-A; Orajel; Zilactin-B
سدیم (قرص / mg یا همان‌طور که سازنده پیشنهاد کرده است)	مسکن‌ها	Alka-Seltzer Original Effervescent Tablet (567); Alka-Seltzer Extra Strength Effervescent Tablet (588)
	ضد اسیدها	Alak-Seltzer Original Effervescent Tablet (567); Alka-Seltzer Extra Strength Effervescent Tablet (588); Alka-Seltzer Gold (309); Alka-Seltzer Heartburn Releif (575); Brioschi (500/6g dose)

جدول ۳-۶۳ مواد پنهان در محصولات OTC (ادامه)

دارو یا گروه دارویی مخفی	گروه OTC محتوی دارو	نمونهٔ محصولات
	محصولات سرماخوردگی / سرفه	Alak-Seltzer Plus Formulations: Day Cold (416); Cold & Cough (416); Night Cold (474): Original Cold (474); Sinus (474)
	ملین‌ها	Fleets Enema (4439mg, of which 275-400mg/ enema is absorbed)
مقلدهای سمپاتیک	مسکن‌ها	Excedrin Sinus Headache; Sine-Off; Tylenol Sinus
	محصولات آسم	Bronkaid, Primatene Tablets
	محصولات سرفه/ سرماخوردگی / آلرژی	Advil Cold & Sinus; Alka-Seltzer Plus (many); Cold&Sinus; Congestac; Contac Cold+ Flu; Dimeetapp (many); Dristan Cold; PediaCare (many); Sudafed (many); Theraflu (many); Triaminic (many); Tylenol Cold (many); Tylenol Sinus (many); Tylenol Allergy (many); Vicks (many)
	محصولات هموروئیدی	Preparation H (cream, ointment, suppository)

این زمینه، برگشت دوباره احتقان بینی با مصرف اسپری ضداحتقان بینی به مدت بیش از ۳ روز است. مصرف نابجا و طولانی مدت برخی از ضد اسیدها (مانند آلومینیوم ـ هیدروکسید) می‌تواند موجب یبوست و حتی گیرکردن مدفوع و همین طور هیپوفسفاتمی در افراد سالخورده شود. مصرف زیاد ملین‌ها گاهی سبب کرامپ‌های شکمی و اختلالات آب و الکترولیت می‌شود. بی‌خوابی، عصبانیت و بی‌قراری می‌تواند از علائم استفاده از مواد مقلد سمپاتیک یا کافئین مخفی در بسیاری از محصولات OTC باشد (جدول ۳-۶۳). مصرف طولانی مدت برخی مسکن‌های محتوی مقادیر بالای کافئین می‌تواند سبب برگشت سردردها و گاهی نفریت بینابینی شود. مصرف محصولات OTC محتوی آسپیرین، سایر سالیسیلات‌ها، استامینوفن، ایبوپروفن، ناپروکسن ممکن است موجب افزایش خطر عوارض کبدی و خونریزی‌های گوارشی در افرادی که روزانه ۳ وعده یا بیشتر الکل می‌نوشند، بشود. شواهد جدید پیشنهاد می‌کنند که مصرف طولانی مدت NSAIDها، سبب افزایش خطر حمله یا سکتهٔ قلبی می‌شود.

علاوه بر این بلعیدن حاد مقادیر زیاد استامینوفن توسط بالغین یا کودکان سبب سمیت کبدی جدی و در عین حال کشنده خواهد شد. علاوه بر اینها بلع حاد آنتی‌هیستامین‌ها می‌توانند موجب خواب‌آلودگی یا اثرات آرام‌بخشی به ویژه در صورت مصرف همزمان با داروهای خواب‌آور ـ آرام‌بخش، داروهای تسکین‌دهنده، الکل یا سایر سرکوب‌کننده‌های سیستم عصبی مرکزی، شود. آنتی‌هیستامین‌ها و سایر نگهدارنده‌های موجود در محصولات OTC موضعی و واژینال می‌توانند سبب القاء واکنش‌های آلرژیک شوند.

سرانجام، مصرف فرآورده‌های سرفه و سرماخوردگی OTC در جمعیت کودکان تحت بررسی دقیق از سوی FDA بوده است، چرا که اطلاعات کارآمدی در کودکان زیر ۱۲ سال وجود نداشته و سمیت‌های شدید در بچه‌ها گزارش شده است. در ۲۰۰۸، FDA هشداری مشورتی منتشر کرد که پیشنهاد می‌کرد به دلیل عوارض جانبی شدید و احتمالاً تهدیدکننده حیات، داروهای OTC سرفه و سرماخوردگی (برای مثال فرآورده‌هایی که حاوی داروهای ضدسرفه، خلط‌آور، ضد احتقان و آنتی‌هیستامین) را نباید در شیرخواران و بچه‌های کمتر از ۲ سال مورد استفاده قرار بگیرند. که این عوارض می‌تواند شامل آریتمی، توهم و آنسفالوپاتی شود. بررسی‌های ایمنی بیشتر از سوی FDA به منظور استفاده این عوامل در بچه‌های بین ۲ تا ۱۱ سال در جریان است.

سه منبع اصلی از اطلاعات مربوط به محصولات OTC وجود دارد: کتابچهٔ راهنمای داروهای بدون نسخه[1] جامع‌ترین منبع برای داروهای OTC است. در این منبع ترکیبات موجود در هر یک از گروه‌های اصلی OTC مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند و نیز لیست مواد فعال موجود در بسیاری از OTCها هم وجود دارد. درمان بدون نسخه[2] مرجع online معتبری است که هر ماه به روز می‌شود و حاوی اطلاعات و جزئیات مربوط به محصولات OTC

1- Handbook of non prescription drugs
2- Nonprescription therapy

و دستورالعمل‌های لازم برای بیماران مختلف است. مرجع رومیزی پزشکان برای داروهای غیر نسخه ای، مکمل‌های گیاهی و غذایی[1] شامل خلاصه مختصری از اطلاعات کارخانه‌ای محصولات OTC است که هر ساله چاپ می‌شود، اما از لحاظ تعداد محصولات پوشش داده شده، ممکن است تا حدی ناکامل باشد. هر پزشکی که علاقه‌مند به داشتن اطلاعات اختصاصی در مورد محصولات OTC باشد می‌تواند در این راستا اطلاعات مفیدی از منابع ذکر شده، کسب کند.

1- Physician's desk reference for non prescription drugs, dietry supplements and herbs

پاسخ مطالعه مورد

داروهای OTC سرماخوردگی حاوی آنتی‌هیستامین‌ها (برای مثال بروموفنیرآمین، کلروفنیرآمین، دیفن‌هیدرامین)، ضد سرفه (برای مثال دکسترومتورفان)، خلط‌آور (برای مثال گای‌فنزین) و ضد احتقان بینی (برای مثال فنیل‌افرین و پسودوافدرین) است. ضد احتقان سیستمیک مورد استفاده در بینی (حاوی Sudafed و AlKa-Seltzer) گیرنده‌های α_1- آدرنوسپتورها را فعال نموده و فشارخون را از طریق اثرات مستقیم منقبض‌کنندگی عروق افزایش می‌دهد. به علاوه NSAIDها (که حاوی Advil PM است) فشار خون را افزایش داده و ممکن است تأثیرگذاری داروهای ضد فشارخون را کاهش دهند. NSAID ممکن است نارسایی قلبی را تشدید کنند زیرا سبب افزایش فشارخون و احتباس مایع می‌شود. باید از مصرف فرآورده مورد استفاده در سرماخوردگی Alka-Seltzer در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بایستی پرهیز نموده زیرا این دارو حاوی سدیم زیادی بود که می‌تواند سبب احتباس مایعات شود. محتوای سدیم در یک دوز از Plus Cold Medicine Alka-Seltzer (۹۴۸ میلی‌گرم در هر دوز) است که در واقع نیمی از حداکثر مقدار سدیم مجاز برای بیمار مبتلا به نارسایی احتقانی قلبی است.

فصل

۶۴ مکمل‌های غذایی و داروهای گیاهی

مطالعه مورد

مردی ۶۵ ساله با تاریخچه‌ای از بیماری شریان کرونر، کلسترول بالا، دیابت تیپ ۲، و فشارخون بالا با پرسشی در مورد مکمل‌های غذایی مراجعه می‌کند. او از نظر سلامتی در شرایط خوبی است، به طور منظم ورزش می‌کند، و تغذیه کم چرب و کم نمک دارد. تازه‌ترین مقادیر آزمایشگاهی وی نشان می‌دهد که LDL وی هنوز کمی بالاتر از میزان هدف و حدود ۱۲۰mg/dL (هدف زیر ۱۰۰mg/dL) و هموگلوبین A_{1c} وی در وضعیت خوب کنترل شده حدود ۶٪ است. فشارخون وی نیز خوب کنترل شده است. داروهای وی شامل سیمواستاتین، متفورمین، بنازپریل و آسپیرین است. وی به طور منظم مکمل ویتامین ب کمپلکس و کوآنزیم Q10 هم می‌گیرد. او از شما می‌پرسد که قرص‌های سیر مکمل می‌تواند در پایین‌آوردن کلسترول LDL وی به زیر ۱۰۰mg/dL کمک کند. دو دلیل منطقی اینکه چرا وی احتمالاً باید مکمل کوآنزیم Q10 مصرف کند، چیست؟ آیا مکمل‌هایی وجود دارند که در صورت مصرف با آسپیرین خطر خونریزی را افزایش می‌دهند؟

استفاده پزشکی از گیاهان دارویی به شکل طبیعی و غیرفرآوری شده بدون شک از زمانی که نخستین حیوانات هوشمند دریافتند که برخی گیاهان خوراکی خاص به طور ویژه روی عملکردهای خاصی از بدن تأثیر می‌گذارند، آغاز شد. در حالی که اطلاعات زیادی از تاریخچه استفاده از مکمل‌های با پایه گیاهی وجود دارد، ولی مقدار زیادتری اطلاعات غیرقابل اعتماد از کارآزمایی‌های بالینی با طراحی ضعیف وجود دارد که اشتباهات اتفاقی را به حساب نیاورده، مخدوش‌کننده‌ها، و از همه مهمتر اثر دارونما را که می‌تواند تا ۳۰ تا ۵۰ درصد، در پاسخ دیده شده نقش داشته باشد، را در نظر نگرفته‌اند. از آنجایی که متون راجع به مکمل‌های غذایی استنتاجی بوده و بیشتر آنها از سوی متخصصان بررسی نشده‌اند، پیشنهاد می‌گردد برای کمک، راهنمایی تصمیمات درمانی منابع بر پایه شواهد مشهور، مورد استفاده قرار گیرند. یک خلاصه بدون نقص و به روز شده از اطلاعات پایه و بالینی مربوط به گیاهان دارویی، *Pharmacists Letter/ prescribers letter natural medicines comprehensive database* است. وب‌سایت با آدرس www.naturalstandard.com برای مؤسسات مختلف در دسترس است (رجوع به مراجع). منبع دیگر بر پایه شواهد، استاندارد طبیعی است که شامل وب‌سایت بین‌المللی چند موضوعی مشترک به آدرس http://www.naturalstandard.com می‌باشد. متأسفانه، شواهد در دسترس این ارزیابی‌های علمی و بیطرف به‌ندرت برای نتیجه‌گیری شفاف، کافی هستند. به عنوان یک نتیجه، تمام عبارات راجع به منافع مثبت باید مقدماتی در نظر گرفته شده و حتی نتایج مربوط به ایمنی باید در این زمان آزمایشی در نظر گرفته شود.*

برای مقاصد قانونی، «مکمل‌های غذایی» از «داروهای تجویزی» مشتق از گیاهان (مورفین، دیژیتالیس، آتروپین و غیره) بسته به در دسترس بودن بدون نسخه تشخیص داده می‌شوند و برخلاف «داروهای روی پیشخوان» از نظر قانونی، مکمل‌های غذایی در نظر گرفته می‌شوند تا داروها. این امتیاز نیاز به تأثیر کارایی و ایمنی قبل از فروش را برطرف کرده و همچنین این بار را بر دوش اداره غذا و دارو (FDA) می‌گذارد که قبل از اینکه مصرف دارویی را محدود کرده یا از بازار حذف کند، باید ثابت کند

* صنعتی که این مواد را به فروش می‌رساند در حال جایگزین کردن اصطلاحات «داروهای گیاهی» و «گیاهان طبی» با اصطلاح «مکمل غذایی» می‌باشد که به منظور اجتناب از مسئولیت قانونی و الزامات دولتی است. برای اهداف این فصل این اصطلاحات مترادف می‌باشند.

که مکمل مضر می‌باشد. گرچه تولیدکنندگان از فروش محصولات غیرایمن یا بی‌اثر منع شده‌اند، FDA با مناقشه‌های قابل توجهی از صنعت مکمل روبروست که تا درجه زیادی ناشی از تلاش لابی قوی تولیدکنندگان مکمل و تغییرپذیری تفسیر قانون سلامتی و آموزش مکمل‌های غذایی (DSHEA) است. DSHEA مکمل‌های غذایی را به عنوان ویتامین‌ها، مینرال‌ها، گیاهان یا دیگر داروها و مشتقات گیاهی، آمینواسیدها یا مکمل‌های غذایی که با افزایش جذب غذا، یا کنسانتره‌ها، متابولیت‌ها، مواد متشکله، عصاره‌ها، یا هر ترکیبی از این محتویات که برای غنی‌سازی غذا به‌کار می‌روند، تعریف می‌کند. در این فصل، مواد با پایه گیاهی و مواد شیمیایی خالص شده صناعی به عنوان مکمل‌های غذایی مورد اشاره قرار می‌گیرند. نزد مواد شیمیایی تصفیه شده، گلوکوزامین، کوآنزیم Q10، و ملاتونین از مواد فارماکولوژیک قابل ملاحظه است.

این فصل برخی دیدگاه‌های تاریخی را مرور کرده و مدارک فراهم شده با آزمایش‌های تصادفی، دوسویه کور، با کنترل پلاسبو متاآنالیزو مرور سیستمیک را برای پرمصرف‌ترین داروهای مورد استفاده این گروه را تشریح می‌کند. افدرین، ماده اصلی فعال در Ma-huang، در فصل ۹ مورد بحث قرار گرفته است.

عوامل تاریخی و تنظیمی

تحت DSHEA، مکمل‌های رژیم غذایی، داروهای بدون نسخه (OTC) در آمریکا در نظر گرفته نمی‌شوند بلکه مکمل غذایی به حساب می‌آیند. گرچه تنظیم مکمل‌های رژیم غذایی مانند مواد غذایی صورت می‌پذیرد، مصرف‌کنندگان ممکن است آنها را به همان مدل داروها استفاده کرده و حتی آنها را به جای داروها یا در ترکیب با داروها استفاده کنند.

در سال ۱۹۹۴، کنگره ایالات متحده، تحت تأثیر «مصرف‌گرایی» در حال رشد و هم تحت تأثیر لابی قدرتمند تولیدکنندگان، DSHEA را تصویب کرد. DSHEA نیازمند تصویب استانداردهای تمرین تولید خوب (GMP) برای صنعت مکمل است؛ هر چند، تا ۲۰۰۷ که FDA قانون نهایی استانداردهای GMP پیشنهادی را منتشر کرد، چنین نشد. این تأخیر ۱۳ ساله به تولیدکنندگان مکمل اجازه داد تا خود فرایند تولید را تنظیم کند که همین امر منجر به مثال‌های زیادی از تقلب، مارک‌های تقلبی و آلودگی شد. بنابراین، بیشترین انتقاد در مورد صنعت مکمل رژیم غذایی متوجه عدم خلوص محصولات و متغیربودن قدرت است. تحت استانداردهای جدید GMP، کارخانجات بزرگ و کوچک تولیدکننده مکمل‌های غذایی امروزه با این قانون مواجه هستند. اما از سوی دیگر FDA منابع کافی جهت بررسی استانداردهای کارخانجات بزرگ را دارا نمی‌باشد زیرا بسیاری از مواد اولیه مورد نیاز این کارخانه‌ها وارداتی بوده لذا این سازمان در بررسی‌های خود با محدودیت‌هایی مواجه است. علاوه بر این زنجیره تولید مواد اولیه مکمل‌های غذایی بسیار پیچیده است و مراجع قانونی فدرال از نظر زمانی و کارآیی قادر به بررسی امکانات و تجهیزات این کارخانجات نیست.

به دلیل مشکلات ناشی از خودتنظیمی، قانون دیگری مبنی بر حفاظت از مصرف کنندهٔ مکمل‌های رژیم غذایی و داروهای بدون نسخه نیز در سال ۲۰۰۶ تصویب شد. این قانون سازندگان، بسته‌بندی‌کنندگان و پخش‌کنندگان را ملزم می‌سازد تا گزارش‌های عوارض جانبی را تسلیم FDA نمایند. عوارض جانبی شامل موارد زیر است: یک حادثه تهدیدکنندهٔ حیات، بستری‌شدن، معلولیت یا عدم توانایی، ناهنجاری مادرزادی یا نقص تولد، یا حادثه جانبی که نیازمند مداخله طبی یا جراحی برای پیشگیری از چنین سرانجامی براساس قضاوت طبی منطقی داشته باشد. این گزارش‌ها تشخیص روند عوارض جانبی را ممکن ساخته و به هشیارکردن مردم به جنبه‌های ایمنی، کمک خواهد کرد.

جنبه‌های بالینی استفاده از گیاهان دارویی

بسیاری از مصرف‌کنندگان در ایالات متحده آمریکا از مصرف مکمل‌های غذائی رژیمی به عنوان رژیم طبیعی درمانی ناامید شدند. متأسفانه تصور اشباه در مورد کارآئی و بی خطری آن‌ها همچنان وجود دارد، واقعیت اینست که موادی که به عنوان فرآورده طبیعی نام‌گذاری می‌شوند، بی خطر بودن آن‌ها را تضمین نمی‌کند. در حقیقت مواد گیاهی ممکن است خنثی یا غیر سمی باشند در صورتیکه شرکت‌های داروسازی GMP را پیگیری و رعایت نکنند، این پدیده می‌تواند منجر به جایگزینی عمدی یا غیر عمدی گونه‌های گیاهی شود (برای مثال عدم تشخیص و اشتباه در تشخیص) و یا اینکه موجب آلودگی مواد گیاهی و فرآورده‌های طبیعی شود.

عوارض جانبی گروه متنوعی از مکمل‌های رژیم غذایی ثابت شده است؛ هر چند، کم گزارش شدن عوارض جانبی احتمالاً از آنجا ناشی می‌شود که مصرف‌کنندگان به صورت معمول گزارش نمی‌کنند، و نمی‌دانند یک عارضه جانبی، که به آن مشکوک

می‌شوند ناشی از مصرف مکمل بوده است یا نه و آن را چگونه گزارش کنند. علاوه بر آن، تجزیه و تحلیل شیمیایی به ندرت روی محصول درگیر انجام می‌شود، که این شامل محصولاتی است که در متون به عنوان اینکه با یک عارضه جانبی مربوط است، شرح داده شده است. این موضوع گیج‌کننده خواهد بود که آیا عارضه جانبی مربوط به ترکیب اولیه است یا تقلب باعث آن شده است. در برخی موارد، اجزاء متشکله شیمیایی گیاه دارویی می‌تواند موجب بروز سمیت گردد. برخی گیاهان دارویی که باید با احتیاط مصرف شده یا اصلاً مورد استفاده قرار نگیرد در جدول ۱-۶۴ فهرست شده‌اند.

یک عامل خطر مهم در استفاده از مکمل‌های غذایی، فقدان آزمایش کافی برای تداخلات دارویی است. از آنجایی که داروهای گیاهی ممکن است حاوی صدها جزء فعال یا غیرفعال باشند، تحقیق راجع به تداخلات دارویی بالقوه هنگام مصرف این داروها در ترکیب با سایر مواد دارویی، می‌تواند بسیار مشکل و هزینه‌بردار باشد. این موضوع ممکن است باعث خطرات جدی در بیماران گردد.

■ مواد گیاهی

اکیناسه (اکیناسه پورپورا)

شیمی

سه گونهٔ پرمصرف‌تر نسبت بقیه عبارتند از: *Echinacea purprea*، *E. pallida* و *E. angustifollia* اجزای شیمیایی این گیاهان شامل فلاوونوئیدها، اجزای لیپوفیل (مانند آلکامیدها، پلی‌استیلن‌ها) پلی‌ساکاریدهای محلول در آب و کونژوگه‌های کافئوئیل (مانند اکیناکوزید، چیکوریک اسید، کافئیک اسید) می‌باشد. در داخل هر فرمولاسیون تجاری این گیاه، مقادیر نسبی بخش‌های گیاه در این ترکیبات براساس متد به کار رفته در کارخانه برای تولید، استفاده شده است. در کارآزمایی‌های بالینی *E. purpurea* بیش از بقیه مورد مطالعه قرار گرفته است. اگرچه تمام اجزای اکیناسه[1] کاملاً شناخته نشده‌اند، اما چیرکولیک اسید گرفته شده از *E. purpurea* و اکیناکوزید مشتق از *E. pallida* و *E. angustifolia* همین طور آلکامیدها و پلی‌ساکاریدها بیشتر به عنوان تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی به شمار می‌آیند. بیشتر فرمولاسیون‌های تجاری برای هیچ جزء خاصی استاندارد نیستند.

اثرات فارماکولوژیک

۱. تعدیل ایمنی ــ اثرات اکیناسه روی سیستم ایمنی مورد بحث است. مطالعات انسانی با استفاده از فرمولاسیون‌های تجاری *E. purpurea*، افزایش فاگوسیتوز، سلول‌های سفید خون تام در گردش، مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های کشندهٔ طبیعی، بدون تحریک سیستم ایمنی را نشان دادند. در محیط آزمایشگاه، یک عصاره اتانولی بخش‌های هوایی گیاه *E. purpurea* که بعنوان اکینافورس نام گذاری می‌شود. افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی و اینترلوکین ۶ و ۸ را مهار نموده و ترشح موکوس ناشی از مواجهه با رینو ویروس‌های نوع 1A و 3D در مدل‌های انسانی مهار می‌کند. این مدل را می‌توان در مدل‌های in vivo نیز پیاده کرد. این عصاره بر فعالیت‌های سایتوکاین‌ها اثر ندارند.

۲. اثرات ضد التهابی ــ مشخص شده که اجزای خاصی از اکیناسه در محیط آزمایشگاهی فعالیت ضدالتهابی دارند که ممکن است به علت مهار سیکلواکسیژناز، ۵- لیپواکسیژناز و هیالورونیداز باشد. در حیوانات تجویز اکیناسه پورپورا پس از به کاربردن یک تحریک‌کننده موضعی، سبب کاهش ادم در گوش و پنجهٔ حیوان می‌شود. با وجود این یافته‌های آزمایشگاهی، تحقیقات کنترل شده بالینی در مورد اکیناسه برای التیام زخم، در انسان‌ها انجام نگرفته است.

۳. اثرات ضد باکتری ضد قارچ، ضد ویروس و آنتی‌اکسیدانی ــ مطالعات آزمایشگاهی برخی از اثرات ضد باکتریایی، ضد قارچی، ضد ویروسی و آنتی‌اکسیدانی اکیناسه را نشان داده‌اند. برای مثال اکینافورس اثرات ویروس‌کشی (MIC_{100}< ۱mg/mL) را بر علیه ویروس‌های آنفلوانزا و هرپس سیمپلکس و فعالیت باکتریسیدی علیه استرپتوکوک پیوژنز، هموفیلوس آنفلوانزا و لژیونلا سپمنوفیلا در سلول‌های برونشی انسانی دارد. در شرایط آزمایشگاهی اکینافورس هم ویروس آنفلوانزای مرغ (H5N1,H1N1) و آنفلوانزای خوکی (H1N1) را در دوزهای معمول خوراکی مهار می‌کند. این عصاره مرحله کلیوی (فعالیت هماگلوتیناسیون ویروسی و نورآمینیداز ویروسی را در آزمایشگاه) مهار می‌کند. این در مرحله در رونویسی ویروسی، ورود سلول هدف دخالت دارد. این دارو علیه سلول‌های ویروس داخل سلولی غیر فعال است. مطالعات ضد ویروسی جدید در فیبروبلاست‌های پوستی انسانی فعالیت باکتریسیدی داشته و مهار ترشح سایتوکاسین‌های التهابی ناشی پروپیونی باکتریوم آکس را سبب می‌شود.

1- Echinancea

جدول ۱-۶۴ مکمل‌های مختلف و برخی خطرات آنها

نام تجاری، نام علمی، قسمت‌های گیاهی	مورد استفاده	عامل سمی و اثرات آن	ملاحظات
Aconite گونه Aconitum	مسکن (ضددرد)	آلکالوئید، اثر روی سیستم عصبی مرکزی و قلبی	پرهیز شود
آرستیولوچیک اسید گونه‌های آرستیولوچیا	داروهای چینی سنتی؛ مصارف گوناگون	سرطانزا؛ نفروتوکسیسیتی	پرهیز شود
کوهش سیاه سیمی‌سیفوگا راسموزا	علایم یائسگی	سمیت کبدی	پرهیز شود[1]
Borage (گل‌گاو زبان [مترجم]) Borago officinalis برگ‌ها و گل	ضدالتهاب دیورتیک (ادرارآور)	آلکالوئیدهای پیرولیزیدین عوارض کبدی	پرهیز شود
Chappral Larreatridentata برگ‌ها	ضد عفونت، آنتی‌اکسیدان ضد سرطان	عوارض کبد	پرهیز شود
Coltsfoot Tussilago farfara برگ، نوک گیاه	عفونت‌های سیستم تنفسی فوقانی	آلکالوئیدهای پیرولیزیدین عوارض کبدی	هیچ قسمتی از گیاه نباید خورده شود، برگ‌ها را می‌توان به صورت موضعی برای اثرات ضد التهابی ۶-۴ هفته استفاده کند.
Comfrey گونه‌های Symphtytum برگ و ریشه	کمک به هضم داخلی، موضعی برای ترمیم زخم	آلکالوئیدهای پیرولیزیدین عوارض کبد	از خوردن اجزای گیاه پرهیز شود. مصرف موضعی باید به ۶-۴ هفته محدود شود.
Ephedra, Ma-huang گونه‌های افرا	رژیمی، محرک، بازکننده (گشادکنندهٔ) برونش‌ها	عوارض سیستم عصبی مرکزی و قلب	در بیماران در معرض خطر سکته انفارکتوس قلبی، فشارخون کنترل نشده، تشنج، اختلال عمومی بی‌اشتهایی پرهیز شود.
Germander Teucrium chamaedrys برگ و نوک گیاه	رژیمی	عوارض کبدی	پرهیز شود
عصاره مشتق از غده (تیموس، آدرنال، تیروئید)	جایگزینی هورمونی	خطر انتقال باکتریایی، ویروسی و پریون؛ محتوای هورمون متغیر	پرهیز شود
مشتقات جفت انسانی	ضد روماتیسم؛ ضد التهاب	خطر انتقال باکتریایی، ویروسی، و پریون	پرهیز شود
Jin BU Huan	مسکن ـ آرام‌بخش	عوارض کبدی	پرهیز شود
کاوا ـ کاوا	اضطراب	سمیت کبدی	پرهیز شود
Pennyroyal Mentha pulegium یا Headeoma pulegioides عصاره	کمک به هضم، تحریک جریان خون قاعدگی، ایجاد سقط	پوله‌گون و متابولیت آن نارسایی کبد و کلیه	پرهیز شود

جدول ۱-۶۴ مکمل‌های مختلف و برخی خطرات آنها (ادامه)

نام تجاری، نام علمی قسمت‌های گیاهی	مورد استفاده	عامل سمی و اثرات آن	ملاحظات
Poke root Phytolecca amrricana	ضد روماتیسم	گاستریک هموراژیک	پرهیز شود
Royal jelly Apis mellifera (honeybee)	تونیک (مقوی)	برونکواسپاسم، آنافیلاکسی	در بیماران با آلرژی‌های مزمن با بیماری تنفسی، آسم، بیماری مزمن انسدادی ریه، آمفیزم و آتوپی مصرف نشود.
Sassafras Sassafras albidum پوست ریشه	روغن سافرول در حیوانات هپاتوکارسینوژن است.	رقیق‌کنندهٔ خون	پرهیز شود

۱. مواردی از سمیت کبدی اتفاق افتاده است؛ با توجه به مصرف گسترده کوهش سیاه، این موارد نادر است.

کارآزمایی بالینی

از اکیناسه اغلب برای افزایش عملکرد سیستم ایمنی در افراد دچار سرماخوردگی و مبتلایان به عفونت‌های دستگاه تنفسی استفاده می‌شود. دو مطالعه مروری کارآیی اکینا سه در کاربردهای اشاره شده را نشان داده است. یک مطالعه موردی cochrance collaboration که شامل ۲۴ مطالعه کارآزمایی بالینی به همراه ۳۳ مطالعه مقایسه‌ای اکیناسه با پلاسبو صورت پذیرفته است. آزمایش‌های در این مورد به حساب آورده شده‌اند که با مطالعه اکیناسه برای درمان سرماخوردگی یا پیشگیری از آن پرداخته بودند در حالیکه کارآیی‌های ابتدایی آن نشان‌دهنده بروز سرماخوردگی در کارآزمایی‌های پیشگیری و طولانی‌شدن علائم در کارآزمایی درمانی بود. به هر حال این مرور شواهد قدرتمندی از اثرگذاری اکیناسه (بین تمام گونه‌ها) در درمان سرماخوردگی نشان نداد. فرآورده‌های تولید شده از بخش‌های راه‌های هوایی و فرآورده‌های تولید شده از عصاره الکی با عصاره فشرده شده آن در درمان در بالغین نسبت به سایر فرآورده‌ها ترجیح داده می‌شود. در کارآزمایی‌های بالینی با انگیزه پیشگیری نتایج ضعیف، یک رابطه ضعیف خطر در پیشرفت ۱۰ تا ۲۰٪ پیشرفت بیماری نشان می‌دهد اما هیچگونه رابطه معنی داری در این زمینه وجود ندارد.

متاآنالیز مجزا شامل ۱۴ کارآزمایی تصادفی شده، با کنترل دارونما برای اکیناسه در درمان یا پیشگیری از سرماخوردگی، در لانست منتشر شد. در این بررسی، اکیناسه شانس پیشرفت علایم و نشانه‌های واضح سرماخوردگی را ۵۸٪ کاهش داده و مدت علایم را ۱/۲۵ روز کم کرد. اما، این بررسی چون شامل ۴ کارآزمایی بالینی راجع به فرآورده‌های اکیناسه با اجزاء مختلف به هم و همچنین سه مطالعه با تزریق واکسن رینوویروس در برابر گسترش طبیعی سرماخوردگی بود که تا حدودی نتایج آن گیج‌کننده بود.

اکیناسه در سطح تحقیقاتی برای افزایش بهبود هماتولوژیک پس از شیمی‌درمانی استفاده شده است. همچنین به عنوان درمان کمکی در درمان عفونت‌های ادراری و عفونت‌های قارچی واژن استفاده شده است. این دو کاربرد قبل از این که در طب بالینی مورد قبول واقع شوند نیازمند پژوهش‌های بیشتری هستند. اکیناسه پورپورا در درمان هرپس تناسلی راجعه مؤثر است.

عوارض جانبی

اثرات جانبی با فرمولاسیون‌های خوراکی فروشی بسیار اندک و اغلب شامل طعم نامطبوع، ناراحتی گوارشی یا راش است. در یک کارآزمایی بالینی گسترده احتمال بروز راش در کودکان بیمار که از یک محصول خوراکی اکیناسه استفاده کردند، به طور قابل ملاحظه‌ای، بیشتری (تقریباً ۵٪) نسبت به کسانی بود که پلاسبو دریافت کرده بودند.

تداخلات دارویی و احتیاطات

تا زمانی که نقش اکیناسه در تعدیل سیستم ایمنی بهتر مشخص شود، باید مصرف آن توسط بیماران دچار نقص ایمنی (مانند ایدز و سرطان) بیماری‌های خودایمنی (مانند مولتیپل اسکلروز،

آرتریت روماتوئید) و بیماران مبتلا به سل خودداری شود. تداخل دارویی خاصی با اکیناسه گزارش نشده است، اما برخی فرآورده‌های تولیدی میزان الکل بالایی دارند و از اینرو نباید با درمان‌هایی که سبب واکنش شبه دیسولفیرامی می‌شوند،مورد استفاده قرار بگیرند. از نظر تئوری، این ماده نباید در دریافت‌کنندگان درمان‌های سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی (مانند دریافت‌کنندگان عضو پیوندی) استفاده شود.

مقدار مصرف

توصیه می‌شود که مقادیر مصرف براساس دستورات برچسب دارو صورت پذیرفته، تفاوت اندکی در دوز توصیه شده توسط کارخانه سازنده وجود دارد. محصولات استاندارد شده ناشی از قسمت‌های فوقانی E.Purpurea (اکینافورس، اکیناگارد) به‌صورت عصاره الکلی یا عصاره تازه از خود گیاه کاربردهای بالینی داشته و معمولاً در ۲۴ ساعت اول بروز علایم سرماخوردگی به فرد تجویز می‌شود. این فرآورده نباید به منظور پیشگیری استفاده شود، همچنین نباید از آن بیشتر از ۱۴-۱۰ روز استفاده گردد.

سیر (آلیوم ساتیووم)[1]

شیمی

فعالیت فارماکولوژیک سیر را می‌توان به انواعی از ترکیبات آلی گوگرددار موجود در آن نسبت داد. فورمولاسیون‌های خشک شده و پودر حاوی ترکیبات زیادی از ارگانوسولفور است که در سیر خام یافت می‌شود و احتمالاً به اجزاء آلیسین یا آلیسین استاندارد می‌شود. آلیسین مسئول بوی‌خاص سیر بوده و آلیسین پیش‌ماده شیمیایی آن می‌باشد. فورمولاسیون‌های پودری خشک شده برای محافظت آنزیم آلیناز (آنزیمی که آلین را به آلیسین تبدیل می‌کند) از تخریب با اسید معده، اغلب پوششدار هستند. عصارهٔ سیر کهنه هم در تحقیقات بالینی مورد مطالعه قرار گرفت. ولی با درجه کمتری نسبت به سیر خشک شده پودر شده. عصارهٔ سیر کهنه حاوی آلیسین و آلیین نبوده و بو ندارد. اجزاء متشکله اولیه آن ترکیبات ارگانوسولفور محلول در آب است و بسته‌بندی‌ها ممکن است به ترکیب اس ـ آلیل سیستئین، استاندارد شود.

اثرات فارماکولوژیک

۱. اثرات قلبی عروقی ــ در محیط آزمایشگاه آلیسین و ترکیبات مشابه آن سبب مهار آنزیم HMG-CoA ردوکتاز می‌شوند که در بیوسنتز کلسترول نقش دارد (فصل ۳۵ را ببینید) و خواص آنتی‌اکسیدانی نشان می‌دهند. کارآزمایی‌های بالینی متعددی خاصیت پایین‌آورندگی چربی این گیاه را بررسی کرده‌اند. کارآزمایی‌های متاآنالیز اخیر، شامل ۲۹ آزمایش کنترل شده با دارونما، تصادفی شده، دوسوکور بوده و کاهشی کوچک ولی قابل‌ملاحظه در کلسترول تام (۶mg/dL و ۰/۱۹mmol/L-) و تری‌گلیسرید (۱/۱mg/dL و ۰/۰۱۱mmol/L) داشته اما هیچگونه اثری بر لیپوپروتئین‌های با دانسیته کم یا زیاد نداشته است. مطالعه اخیر متاآنالیز از ۲۶ کارآزمایی کنترل شده با پلاسبو، دوسوکور تصادفی کاهش معنی‌داری در کلسترول تام (۹/۳mg/dL ، ۰/۲۸mmol/L-) برای ترکیبات سیر دی‌پلاسبو نشان داده است. هیچگونه تأثیری بر LDL یا HDL مشاهده نشد. کارآزمایی‌های طولانی‌اثر (بیش از ۱۲ هفته) سبب کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید در مقایسه با کارآزمایی‌های کوتاه‌تر (هفته ۴-۰) با پودر سیر شده است. به‌طور تجمعی این اطلاعات سودمندی اندک سیر را در کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید نشان می‌دهد. عدم تغییر LDL و HDL نشان می‌دهد که از لحاظ کلینیکی سودمند نیست اما بیماران از هایپرلیپیدمی از آن سود می‌برند. مطالعات بالینی اثرات ضد پلاکتی (شأید به علت مهار سنتز ترومبوکسان یا مهار سنتز اکسید نیتریک) را به دنبال بلع سیر گزارش کرده‌اند. همچنین اکثر مطالعات انسانی افزایش فعالیت فیبرینولیتیک را نشان می‌دهند. این اثرات به همراه اثرات آنتی‌اکسیدانی (مانند افزایش مقاومت به اکسیدشدن LDL) و نیز کاهش کلسترول تام در بیماران مبتلا به آترواسکلروز آثار مفیدی دارد. یک کارآزمایی تصادفی شده، شاهد دار در میان اشخاص با بیماری شریان کرونر پیشرفته که پودر خشک شده سیر برای ۴ سال مصرف کرده بودند، کاهش قابل ملاحظه‌ای از مارکرهای ثانوی (تجمع پلاک در شریان‌های کاروتید و فمورال) را در مقایسه با دارونما نشان داد، ولی اهداف پایانی اولیه (مرگ، سکته، انفارکتوس میوکارد) ارزیابی نشدند.

اجزای سیر روی الاستیسیته رگ‌های خونی و نیز فشارخون مؤثر هستند. مکانیسم‌های متعددی برای این امر پیشنهاد شده است. مطالعات تصادفی محدود شده و کارآزمایی‌های کنترل شده کمی برای تأثیر این کاربرد وجود دارد. ده مطالعه که به صورت مرور سیستمیک و متاآنالیز ارزیابی شده‌اند هیچگونه اثراتی برای فشار سیستولیک یا دیاستولیک در بیماران مبتلا به افزایش فشار خون سیستولیک مشاهده نکردند اما در ۳ مطالعه کاهش معنی‌داری در فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در بیماران

1- Allium Sativum

مبتلا به افزایش فشارخون سیستولیک مشاهده شد. یک مطالعه موردی cochrance بر روی اثرات سیر در پیشگیری از مرگ و میر و ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی در بیماران پرفشاری خون تعداد کمی از مطالعات کارآزمایی بالینی کنترل شده، تصادفی را نشان می‌دهد. همچنین این کارآزمایی اثرات اندکی بر سیستم قلبی و عروقی نشان دادند این مرور کاهش معنی داری در فشار سیستولیک و دیاستولیک را در مقایسه با پلاسبو نشان داد. یک مطالعه cochrance دیگر در مورد اثرات سیر بر بیماری محیطی عروقی صورت پذیرفته که اثرات آن را بی تأثیر می‌داند.

۲. اثرات اندوکرینی ــ اثر سیر بر هومئوستاز گلوکز در افراد دیابتی قابل توجه نیست اما مشخص شده که تعدادی از ترکیبات آلی گوگوددار در مدل‌های حیوانی غیر دیابتی، اثرات هیپوگلیسمیک (کم‌کنندهٔ سطح گلوکز) داشته‌اند.

۳. اثرات ضدمیکروبی ــ اثرات ضد میکروبی سیر به طور کامل در کارآزمایی‌های بالینی مورد ارزیابی قرار نگرفته است. در محیط آزمایشگاه اثر ضدمیکروبی آلیسین علیه باکتری‌های گرم منفی و مثبت و نیز اثر ضد قارچی (کاندیدا آلبیکانس)، ضد پروتوزئر (انتاموباهیستولیتیکا) و یک سری ویروس‌های خاص به اثبات رسیده است. مکانیسم اولیه این اثر مهار آنزیم‌های حاوی گروه تیول مورد نیاز در این میکروب‌ها است. اثرات ضد میکروبی سیر در آزمایش‌های بالینی خیلی بررسی نشده است. با وجود عوامل ضد میکروبی سالم و قابل تجویز با نسخه، به نظر می‌رسد، سیر در این زمینه کارایی محدودی داشته باشد.

۴. اثرات ضد نئوپلاسمی ــ در مطالعه روی جوندگان دیده شده که سیر سبب مهار پروکارسینوژن‌های (پیش سرطانزاها) سرطان‌های کولون، مری، ریه، سینه و معده می‌شود. این اثر احتمالاً به علت سم‌زدایی از کارسینوژن‌ها و کاهش فعالیت آن‌ها است. مطالعات اپیدمیولوژیک مورد شاهدی متعدد کاهش سرطان‌های معده، مری و کولورکتال را در اشخاص با رژیم غذایی حاوی سیر زیاد را نشان داده است. مطالعات بر روی داروهای ضد سرطان رایج بر روی ترکیبات ارگانوسولفوری در شرایط in vivo در حیونات در مدل سرطان و اثرات in vitro در سلول‌های سرطانی تمرکز دارند.

عوارض جانبی

به دنبال بلع سیر، عوارضی از قبیل تهوع (۶٪)، افت فشارخون (۱/۳٪)، آلرژی (۱/۱٪) و خونریزی (به ندرت) مشاهده می‌شوند. بوی بد تنفس در ۴۰–۲۰٪ افرادی که از فرمولاسیون‌های سیر پودر شده با پوشش روده‌ای در دوزهای توصیه شده استفاده نموده‌اند، گزارش شده است. درماتیت تماسی می‌تواند در تماس با سیر خام دیده شود.

تداخلات دارویی و احتیاطات

به علت اثرات ضد پلاکتی گزارش شده، در بیمارانی که داروهای ضدانعقاد دریافت می‌کنند (مانند وارفارین، آسپیرین، ایبوپروفن) باید با احتیاط استفاده شود. پایش فشارخون و علائم و نشانه‌های خونریزی توصیه می‌شود. سیر احتمالاً سبب کاهش فراهمی‌زیستی ساکیناویر (مهارکنندهٔ پروتئازی ضد ویروس) می‌شود، اما روی زیست دسترسی ریتوناویر اثری ندارد.

مقدار مصرف

محصولات پودری و خشک سیر باید به نحوی استاندارد شده باشند که محتوی ۱/۳٪ آلیسین باشند یا توانایی تولید ۰/۶٪ آلیسین داشته باشند. فرمولاسیون‌های با پوشش روده‌ای برای به حداقل رساندن احتمال تخریب مادهٔ مؤثر توصیه می‌شوند. دوز روزانهٔ ۶۰۰–۹۰۰mg/d پودر سیر رایج است. این مقدار معادل یک حبه سیر خام (۲–۴g) در روز است.

جینکو[1] (جینکو بیلوبا[2])

شیمی

عصارهٔ جینکو بیلوبا از برگ‌های این گیاه تهیه می‌شود، در رایج‌ترین فرمولاسیون از ۵۰ قسمت برگ خام گیاه برای تولید یک قسمت عصاره استفاده می‌شود. اجزای فعال این گیاه فلاوون گلیکوزیدها و ترپنوئیدها (مثل جینکولیدهای A، B، C و J و بیلوبالید) هستند.

اثرات فارماکولوژیک

۱. اثرات قلبی عروقی ــ در مدل‌های حیوانی و برخی مطالعات انسانی، جینکو باعث افزایش جریان خون، کاهش ویسکوزیته (غلظت خون) و پیشبرد اتساع عروقی در نتیجه افزایش پرفیوژن بافتی شده است. در میدل‌های حیوانی افزایش تولید نیتریک اکساید نیز تولید شده در بدن (اندوژن) [فصل ۱۹ را ببینید] و اثر آنتاگونیستی روی فاکتورهای فعال‌کنندهٔ پلاکت دیده شده است.

1- Ginkgo 2- Ginkgo biloba

جینکو بیلوبا به دلیل اثرات خود بر روی بیماری‌های خفیف تا متوسط قلبی و عروقی مورد مطالعه قرار گرفته است. از میان ۱۱ کارآزمایی تصادفی کنترل شده با دارونما که شامل ۴۷۷ شرکت‌کننده بود، عصاره برگ جینکو استاندارد (EGb761) را برای مدت ۶ ماه مصرف شده توسط این بیماران بهبود معنی‌داری را در پیمودن یک فاصله مشخص بدون احساس درد (افزایش ۶۴/۵ متر) را گزارش نمودند ($p = ۰/۰۶$).

نویسنده نتیجه می‌گیرد که عصاره استاندارد فاقد اثرات مؤثر در این باره است. مطالعات ارزیابی جینکو بر حافظه (GEM) و مطالعه اخیر GuidAge اثرات قلبی و عروقی و بروز و میزان زوال عقل (رمانس) ناشی از مصرف طولانی مدت جینکو را برای مدت ۵ تا ۶ در ۳۰۰۰ بیمار مسن (سنین ۷۰ یا بیشتر) با شرایط نرمال حافظه یا مبتلا به اختلال حافظه بررسی کرده‌اند. مصرف روزانه ۲۴۰mg/d از EGb761 اثراتی بر بروز افزایش فشار خون و یا کاهش فشار در میان افراد مبتلا به فشارخون یا پیش فشار خون نشان نداد. هیچگونه اثرات معنی‌داری در مرگ و میر ناشی از بیمارهای قلبی و عروقی یا سکته‌های هموراژیک مشاهده نشد.

۲. اثرات متابولیک ـــ ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و رادیکال‌زدایی از اثرات جزء فلاوونوئیدی جینکو و نیز برخی ترپن‌های موجود در آن است. در محیط آزمایشگاه برای جینکو اثراتی مشابه فعالیت سوپراکسید دیسموتاز گزارش شده و نیز در از بین‌بردن رادیکال‌های هیدروکسیل و آنیون سوپراکسید مؤثر است. مشاهده شده که بخش فلاوونوئیدی آنها اثرات ضدآپوپتوتیک دارد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که جینکو در مدل‌های حیوانی جراحت ایسکمیک با محدودکردن تولید رادیکال‌های آزاد و نیز در بیمارانی که عمل جراحی بای‌پس شریان کرونر داشته‌اند، با کاهش دادن شاخص‌های استرس اکسیداتیو، اثرات حفاظتی داشته است.

۳. اثرات دستگاه عصبی مرکزی ـــ در مدل‌های حیوانی پیر، تجویز طولانی‌مدت (مزمن) جینکو برای ۴-۳ هفته منجر به تعدیل (تغییر) گیرنده‌های سیستم عصبی مرکزی و نوروترانسیمترها شده است. تراکم گیرنده‌های موسکارینی، α_2 و 5-HT_{1a} افزایش و دانسیتهٔ آدرنورسپتورهای β کاهش پیدا کرده است. افزایش مقادیر سرمی استیل کولین، نوراپی‌نفرین و نیز برداشت سروتونین در فضای سیناپسی نیز گزارش شده است. اثرات دیگر رخ داده شامل کاهش سنتز کورتیکواسترون و مهار شکل‌گیری فیبریل‌های آمیلوئیدی β است.

از جینکو در درمان نارسایی مغز و دمانس (زوال عقل) از نوع آلزایمر استفاده شده است. واژهٔ نارسایی مغز[1] در برگیرنده انواعی از تظاهرات شامل ضعف در تمرکز و پریشانی تا بی‌اشتهایی (بی‌اشتهایی عصبی)، افسردگی و شکایت‌های فیزیکی از قبیل کم‌شدن شنوایی و سردرد است. به همین دلیل اهداف مطالعات انجام شده روی نارسایی مغز بسیار اختصاصی‌تر هستند، و ارزیابی نتایج آنها نیز مشکل‌تر از ارزیابی‌های بالینی دمانس است. متاآنالیز به روز شده در مورد جینکو برای اختلال شناختی یا دمانس در شرکت کوکرین انجام شد. آنها ۳۶ آزمایش تصادفی شده، دو سویه کور کنترل شده با پلاسبو را که در محدوده ۳ تا ۵۲ هفته انجام شده بود، بررسی کردند. بهبود قابل‌توجه شناخت و فعالیت‌های زندگی روزانه در ۱۲ هفته، (نه در ۲۴ هفته)، مشاهده شد. بهبودی‌های قابل توجه در بهبودی کلی بالینی، به هر حال در هفته ۲۴ ولی نه در هفته ۱۲ مشاهده شد. نویسندگان نتیجه گرفتند که اثرات جینکو در درمان اختلال شناختی و دمانس غیرقابل پیش‌بینی بوده و بعید است که از نظر بالینی ارتباط مهمی داشته باشد.

یک متاآنالیز دیگر که از ۹ کارآزمایی بالینی، دوسوکور ۸ مطالعه کنترل شده با پلاسبو و یک مطالعه کنترل شده یا دونپزیل که EGB761 را برای ۱۲ تا ۵۲ هفته بررسی کرده و بیماران مبتلا به زوال عقلی و آلزایمر، عروق و یا زوال عقلی ترکیبی در آن شرکت نداشتند پیشرفت معنی‌داری حافظه در تمام بیماران و پیشرفت حافظه و فعالیت‌های روزانه برای تمام بیماران مبتلا به دمانس مشاهده است این نتایج نشان می‌دهد که بیماران با تشخیص دمانس از اثرات جینکو بهره بیشتری می‌برند تا افراد مبتلا به نارسایی شناختی.

مطالعات GuiAge, GEM اثرات جینکو به عنوان عامل پروفیلاکیتیک جهت پیشگیری از دمانس مورد ارزیابی قرار گرفته است. هیچگونه سودمندی در طی ۵ تا ۶ سال از درمان جینکو مشخص نشده است.

۴. اثرات متفرقه ـــ اثر جینکو روی انقباضات آلرژیک و آسمی برونش‌ها، ناتوانی جنسی، وزوز گوش و کاهش شنوایی کاهش حافظه کوتاه مدت در بزرگسالان غیر سالخورده سالم و در تحلیل (دژنراسیون) ماکولا بررسی شده است، شواهد بسیار اندکی جهت تضمین کاربردهای بالینی برای شرایط فوق در مورد این دارو وجود دارد.

1- Cerebral insufficiency

عوارض جانبی

عوارض جانبی اغلب در مقایسه با دارونما و شامل تهوع، سردرد، ناراحتی معده، اسهال، آلرژی بی‌اشتهایی و بی‌خوابی گزارش شده‌اند، تعداد محدودی از مشکلات مربوط به خونریزی گزارش شده که در تعدادی از آنها بیمار آسپیرین یا وارفارین نیز مصرف می‌کرده است.

تداخلات دارویی و احتیاطات

جینکو به علت اثرات ضد پلاکتی احتمالی نباید با داروهای ضد پلاکت یا ضد انعقاد استفاده شود. سایر گزارش‌های موردی شکست اثرات ضد ویروسی در ترکیب با افاویرنز، اثرات خواب‌آوری در ترکیب با ترازودون[1]، پریاپسیم در ترکیب با رسپریدون و تشنج در ترکیب با والپروئیک اسید و فنی‌توئین را نشان می‌دهد. تمام مطالعات فارماکوکینتیک پس از تأیید نتایج بالینی غیر منطقی است. تشنج به عنوان یکی از اثرات سمی جینکو و به احتمال زیاد به علت آلودگی بذر موجود در فرمولاسیون‌های برگی آن ذکر شده است. بذرهای خام جینکو به علت دارابودن سم جینکو خاصیت تشنج‌زایی دارند و در افرادی که بیماری‌های همراه با تشنج دارند نباید تجویز شود.

مقدار مصرف

معمولاً عصارهٔ برگ خشک شده جینکو بیلوبای استاندارد محتوی ۲۴٪ فلاوون گلیکوزید و ۶٪ترین لاکتون است. دوز مصرفی روزانه از ۱۲۰ تا ۲۴۰ میلی‌گرم از عصارهٔ برگ خشک در دو تا سه دوز روزانه است.

جینسنگ[2]

شیمی

جینسنگ، از یکی از گونه‌های جنس *Panax* گرفته می‌شود. از بین این محصولات، فرآوردهٔ خام یا عصاره Panax ginseng از انواع کره‌ای یا چینی و نوع آمریکایی P quinquefolium تهیه می‌شود که در ایالات متحده فرآوردهٔ واریتهٔ آمریکایی بیشتر در دسترس است. به نظر می‌رسد اجزاء فعال این گیاه گلیکوزیدهای صابونی تری‌ترپنوئید که جینسنوزید یا پاناکسوزید[3] نیز نامیده می‌شوند، باشند (که حدود ۳۰ گونه متفاوت را شامل می‌شوند). توصیه شده است که فرمولاسیون‌های تجاری Pginseng استاندارد باید محتوی ۱۰-۴٪ جینسنوزید باشند.

سایر مواد گیاهی که بیشتر با نام جینسنگ به فروش می‌رسند از گونه‌های Panax تهیه نشده‌اند و شامل فرآورده‌های تهیه شده از جینسنگ سیبریایی (Eleutheroccus senticosus) و جینسنگ برزیلی (Pfaffia paniculata) هستند. از بین اینها جینسنگ سیبریایی بیش از بقیه در ایالات متحده استفاده می‌شود. جینسنگ سیبریایی محتوی الیوتروزید[4] است و جینسنوزید ندارد. در حال حاضر استاندارد توصیه شده‌ای برای غلظت ماده الیوتروزید در فرآورده‌های جینسنگ سیبریایی وجود ندارد.

فارماکولوژی

مقالات زیادی در مورد اثرات فارماکولوژیک بالقوهٔ جینسنوزیدها وجود دارد. متاسفانه در مطالعات انجام گرفته تفاوت‌های زیادی از لحاظ گونه‌های Panax مطالعه شده، جینسنوزیدهای مورد مطالعه درجهٔ تخلیص عصاره، گونه‌های حیوانی مورد مطالعه و شیوه‌های ارزیابی پاسخ به این گیاه وجود داشته است. فهرستی قابل توجه از اثرات فارماکولوژیک سودمند گزارش شده که شامل تعدیل عملکرد ایمنی (القاء بیان mRNA برای اینترلوکین‌های ۲ و ۱ آلفا، اینترفرون گاما، و فاکتور تحریک کننده کلونی گرانولوسیت - ماکروفاژ؛ سلول‌های B و T فعال شده، سلول‌های کشنده طبیعی و ماکروفاژها)، اثر بر روی سیستم عصبی مرکزی (افزایش توانایی پرولیفراسیون پروژنیتورهای عصبی) افزایش سطوح مرکزی استیل‌کولین، سروتونین، نوراپی‌نفرین و دوپامین در قشر مغز؛ فعالیت آنتی‌اکسیدان؛ اثرات ضد التهابی (مهار TNF-α، اینترلولین 1β، اتصال مولکول‌های عروقی و داخل سلولی)؛ فعالیت ضد استرس (یعنی، تحریک سیستم هیپوفیز - آدرنوکورتیکال اثرات آگونیستی برگیرنده گلوکوکورتیکوئیدی)؛ بی‌دردی (مهار ماده P)؛ اثرات تنظیم عروقی (افزایش اکسید نیتریک اندوتلیال و مهار تولید پروستاسایکلین)؛ اثر بر فعالیت‌های قلبی عروقی (کاهش بازتوانی بطنی و هایپرتروفی قلبی در مدل‌های حیوانی ایسکمی میوکارد) فعالیت ضد پلاکتی؛ بهبود هموستاز گلوکز (افزایش آزادسازی انسولین، تعداد گیرنده‌های انسولین، و حساسیت به انسولین)؛ و خواص ضد سرطان (کاهش آنژیوژنز تومور، افزایش آپوپتوز سلول تومور) است. این ادعای دقیق نیازمند تکرار مطالعه و نتایج می‌باشد.

کارآزمایی‌های بالینی

جینسنگ بیشترین ادعا در مورد کمک به بهبود عملکرد فیزیکی

1- Tradozone
2- Ginseng
3- Panaxosides
4- Elutheroside

و ذهنی را دارد، بدین صورت که به شکل «آداپتوژن» کمک می‌کند که هنگامی که بدن، بهبود یافته و به حالت اول برگردد، در معرض تحریک استرس‌زا یا مضر قرار می‌گیرد. به هر حال، آزمایش‌های بالینی ارزیابی جینسنگ طبیعی این اندیکاسیون‌ها نشان داده است که چنین موارد احتمالاً مفیدی، بسیار اندک است. برخی کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده با ginseng که به منظور ارزیابی کیفیت زندگی انجام شده، فواید قابل توجهی را جهت برخی جنبه‌های کیفی زندگی گزارش کرده‌اند، امّا بهبود کلی تمام قسمت‌های مورد نظر به ندرت گزارش شده‌اند. با P quinquefolium و P ginseng نتایج بهتری از نظر میزان پایین آمدن گلوکز پس از وعده‌های غذایی در هر دو نوع افراد دیابتی و غیردیابتی مشاهده شد. این موضوع هدف بررسی سیستماتیک اخیری بود که در آن ۱۵ مطالعه (۱۳ اتفاقی شده و ۲ غیراتفاقی شده) ارزیابی شدند. ۹ مطالعه کاهش قابل توجه را در گلوکز خون گزارش کردند. آزمایشات تصادفی شده، کنترل شده با پلاسبو، برخی فواید تعدیل‌کننده ایمنی با پاناکس کینکوفولیوم و پاناکس جینسنگ در پیشگیری از عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی را گزارش کردند. مصرف جینسنگ برای مدت ۴-۲ ماه ممکن است میزان بروز سرماخوردگی معمولی و همچنین دوره علایم آن را کاهش دهد امابه علت هتروژن بودن این کارآزمایی‌ها، مصرف جینسنگ بر این منظور هنوز قطعی نیست. دو مطالعه مورد (یک مطالعه آینده‌نگر و یک مطالعه تصادفی) دو سوکور کنترل شده با دارونما همچنین بیانگر این است که با مصرف طولانی مدت پاناکس جینسنگ از بروز سرطان‌های غیراختصاصی پیشگیری می‌کند. به طور خلاصه، قویترین اندیکاسیون برای استفاده از پاناکس جینسنگ یا پاناکس کینکوفولیوم در حال حاضر مربوط به اثرات آن در پیشگیری از سرماخوردگی و پایین‌آوردن گلوکز پس از غذا پیشگیری غیراختصاصی از سرطان، ضعف و خستگی ناشی از سرطان است.

عوارض جانبی

در برخی بیماران خونریزی از واژن و درد پستان (ماستالژی) گزارش شده است. تحریک سیستم عصبی مرکزی (مانند بی‌خوابی، عصبانیت) و افزایش فشارخون در بیماران استفاده‌کننده از دوزهای بالای P. ginseng (بیشتر از 3g/d) گزارش شده است. اثرات تنظیم کننده عروقی جینسنگ، تأثیر بالینی ناچیزی دارند.

تداخلات دارویی و احتیاطات

تحریک‌پذیری، بی‌خوابی و رفتارهای شیدایی (manic) در بیماران روانی استفاده‌کنندهٔ از جینسنگ به همراه سایر داروها (فنلزین، لیتیوم و داروهای آرام‌بخش) دیده شده است. این گیاه در بیماران دریافت‌کنندهٔ هرگونه داروی روان‌پزشکی، استروژنیک یا هیپوگلیسمیک باید با احتیاط مصرف شود. این گیاه اثر ضد پلاکتی دارد و نباید به همراه وارفارین تجویز شود. در مدل‌های آزمایشگاهی و حیوانی، تحریک سیتوکینی با هر دو گیاه P. quinquefolium مشاهده شده است. در یک کارآزمایی تصادفی شده، دوسوکور، با کنترل دورنما، پاناکس جینسنگ به طرزی قابل ملاحظه فعالیت سلول کشنده طبیعی را در مقابل پلاسبو، طی ۸ تا ۱۲ هفته مصرف، افزایش داد. افرادی با ایمنی ضعیف، آنهایی که تحریک کننده ایمنی می‌گیرند، و آنهایی که اختلالات خودایمنی دارند، باید با احتیاط از محصولات جینسنگ استفاده کنند.

مقدار مصرف

یک تا دو گرم از ریشه خام P ginseng یا معادل آن به عنوان دوز استاندارد شناخته شده است. ۲۰۰ میلی‌گرم عصارهٔ جینسنگ معادل 1g ریشهٔ خام است. جینسانا که در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی به عنوان عصارهٔ استاندارد استفاده شده در ایالات متحده موجود است.

سیلیبوم دریایی[1] (خارشیر)

شیمی

میوه و بذرهای این گیاه محتوی یک مخلوط لیپوفیلیک از فلاوونولیگنان‌های شناخته شده از قبیل سیلی‌مارین[2] است. سیلی‌مارین ۳-۲٪ برگ خشک را می‌سازد و از سه ایزومر اولیه به نام سیلی‌بین، سیلی‌کریستین و سیلدیانین تشکیل شده است. سیلی‌بین فروان‌ترین و قدرتمندترین جزء از بین سه جزء نام برده شده است و حدود ۷۰-۵۰٪ کمپلکس سیلی‌مارین را می‌سازد. محصولات باید طوری استاندارد شوند که محتوی ۸۰-۷۰٪ سیلی‌مارین باشند.

اثرات فارماکولوژیک

۱. بیماری کبد ـــ در مدل‌های حیوانی ادعا شده است، سیلیبوم دریایی (خارشیری)، صدمات کبدی ناشی از انواعی از سموم از

1- Silybum marianum 2- Silymarin

جمله قارچ‌های آمانیتا، گالاکتوزآمین، تتراکلریدکربن، استامینوفن، پرتو، ایسکمی سرد و اتانول را محدود می‌کند. مطالعات آزمایشگاهی و برخی مطالعات موجود زنده، اثبات کرده‌اند که سیلی‌مارین سبب کاهش پراکسیداسیون لیپید، پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد و افزایش سطوح گلوتاتیون و سوپراکسید دیسموتاز می‌شود. این وقایع احتمالاً سبب تثبیت غشا و کاهش ورود سموم خواهند شد.

به نظر می‌رسد این گیاه خواص ضدالتهابی داشته باشد. در محیط آزمایشگاهی، سیلی‌بین به شدت و به صورت غیر رقابتی موجب مهار فعالیت لیپواکسیژناز و کاهش شکل‌گیری لکوترین می‌شود. مهار مهاجرت لکوسیت در این ویوو با این ماده در بهبود التهاب حاد مؤثر است. سیلی‌مارین از فعال‌شدن فاکتور هسته‌ای کاپا κ (NF-κB) ناشی از TNF-α که سبب تحریک پاسخ‌های التهابی می‌شود، جلوگیری می‌کند. یکی از غیرعادی‌ترین مکانیسم‌های ادعا شده برای این ماده، افزایش فعالیت RNA پلی‌مراز I در هپاتوسیت‌های غیرسرطانی و عدم این افزایش در سلول‌های هپاتوما یا سایر رده‌های سلولی بدخیم است. افزایش فعالیت این آنزیم، احتمالاً سبب افزایش سنتز پروتئین و رژنراسیون سلولی در افراد بیمار و عدم بروز این حالت در سلول‌های بدخیم می‌شود. در مدل حیوانی سیروز، این گیاه سبب کاهش تجمع کلاژن و در مدل آزمایشگاهی سبب کاهش بیان فاکتور رشد سیتوکینی تغییر شکل‌دهنده (ترانسفورمه‌کنندهٔ) فیبروژنیک می‌شود. در صورت تأیید این موضوع، سیلیبوم دریایی می‌تواند در درمان فیبروز کبدی تأثیر داشته باشد.

در مدل‌های حیوانی، سیلیمارین یک اثر تحریکی وابسته به دوز بر جریان صفرا دارند که می‌تواند در موارد کلستاز مفید باشد. به هر حال تا به امروز شواهد کافی برای استفاده از سیلیبوم دریایی در چنین اندیکاسیون‌هایی به دست نیامده است.

۲. اثرات شیمی‌درمانی ــ مطالعات مقدماتی در محیط آزمایشگاه و حیوانات در مورد اثرات سیلیمارین و سیلی‌بینین، در سرطان‌های مختلف انجام شده است. در مدل‌های موشی سرطان پوست، سیلی‌بینین و سیلیمارین سبب کاهش تومورزایی و پیشرفت آن شده‌اند. القاء آپوپتوز هم با مصرف سیمیلارین در انواعی از خطوط سلول انسانی بدخیم (مانند سلول‌های ملانوما، پروستات، لوسمی، سلول‌های پاپیلوما سلول ترانزیشنال مثانه و سلول‌های هپاتوم) گزارش شده است. مهار رشد و تکثیر سلول با القاء توقف در مرحلهٔ G_1 چرخهٔ سلولی در رده‌های سلولی انسانی سرطان‌های پروستات و سینه نیز گزارش شده است. به هر حال برای استفاده از سیلیبوم دریایی در درمان سرطان هنوز مطالعات کافی انجام نشده است اما مطالعات مقدماتی در حال انجام است. شیمی‌درمانی نشان می‌دهد که این دارو ممکن است عملکرد کبدی (غلظت ترانس آمیناز کبدی را در خون) کاهش می‌دهد. اطلاعات بسیار اندکی از اثرات حفاظتی این دارو در مقابل سرطان وجوددارد پتانسیل آنتی‌اکسیدانی سیلیبوم دریایی بایستی پیش از تجویز آن به عنوان عامل کموتراپیوتیک (که ممکن است بر اثرات آنتی‌اکسیدانی آن اثر بگذارد) در نظر گرفته شود.

۳. شیردهی ــ به‌طور تاریخی خارشیر توسط گیاه‌شناسان به منظور تحریک تولید شیر در زنان آبستن یا زنانی که به‌تازگی وضع حمل نموده‌اند مصرف می‌شده است. در موش‌های صحرایی ماده خارشیر تولید پرولاکتین را افزایش می‌دهد. بنابراین در انسان نیز احتمال افزایش تولید شیر وجود دارد. کارآزمایی‌های بالینی بسیار کم است اما به هرحال برای استفاده به این منظور اطلاعات در مورد بی‌خطری دارو و در مادران شیرده یا نوزادان موجود نیست. تا کامل شدن اطلاعات استفاده از خارشیر بدین منظور نبایستی صورت پذیرد.

کارآزمایی‌های بالینی

از خارشیری در درمان هپاتیت ویروسی حاد و مزمن، بیماری کبد الکلی و آسیب‌های کبدی ناشی از سموم در انسان‌ها استفاده شده است. یک مطالعهٔ مروری سیستمیک اخیر با استفاده از ۱۳ کارآزمایی تصادفی انتخاب شده شامل ۹۱۵ بیمار مبتلا به بیماری کبد الکلی یا هپاتیت B یا C هیچ کاهش معنی‌داری را در میزان مرگ‌ومیر بهبود هیستوپاتولوژی کبد یا کاهش دشواری بیماری کبد نشان نداد و نتیجه‌گیری شد که اثرات خارشیری در بهبود عملکرد کبد یا میزان مرگ‌ومیر ناشی از آن در مصرف ۶ ماهه بسیار ناچیز است. کاهش معنی‌دار در مرگ‌ومیر ناشی از ناکارآمدی کبد ادعا می‌کند اطلاعات حاصل از کارآزمایی‌ها این مطلب را نشان می‌دهد. کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده با پلاسبو که توسط چندین مرکز صورت پذیرفته اخیراً صورت پذیرفته نشان می‌دهد که این دارو در بیماران مبتلا به هپاتیت C مقاوم به اینترفرون سودمندی کمی از مصرف ۲۴ هفته‌ای درمان با سیلیبوم دریایی با میزان ۴۲۰mg و ۷۰۰mg در کاهش میزان سطح ALT می‌برند. سلیبیوم دریایی اثرات زیادی بر سطح RNA هپاتیت C ویروسی (HCV) در طی ۲۴ هفته ندارد. در مقابل مصرف وریدی سیلیبین سوکسینات در کاهش HCV و آلانین آمینو ترانسفراز در بیماران با عفونت هپاتیت C ویروسی تا

حدودی سودمند بودند. که این پدیده نشان می‌دهد که فرمولاسیون و فرآهمی زیستی خوراکی ممکن است بر پیامد درمانی تأثیرگذار باشد.

اگرچه اثر سیلیبوم دریایی به عنوان پادزهر در انسان‌ها به دنبال تماس حاد با سموم کبدی تأیید نشده است، سیلی‌بین تزریقی به صورت تجاری به فروش می‌رسد و در اروپا به عنوان پادزهر در مسمومیت با قارچ *Amanita phalloides* تجویز می‌شود. مبنای چنین تجویزی نتایج مطلوب ارائه شده در مطالعات مورد شاهدی است.

عوارض جانبی

با دوزاژ توصیه شده اثرات جانبی به ندرت گزارش شده‌اند در کارآزمایی‌های بالینی عوارضی از قبیل ناراحتی‌های گوارشی، اثرات درماتولوژیک و سردرد در مقایسه با دارونما ذکر شده‌اند. در دورهای زیاد (‎> ۱۵۰۰ mg‏) می‌تواند سبب اثرات ملینی ناشی از تحریک مایع صفراوی و ترشح آن شود.

تداخلات دارویی، احتیاطات و مقدار مصرف

سلیبیوم دریائی بصورت معنی‌داری فارماکوکینتیک سایر داروهایی را که توسط حامل p گلیکوپروتئین یا آنزیم سیتوکرم متابولیزه می‌شوند را تغییر نمی‌دهد. در مطالعه موردی اخیر اثرات گیاه به عنوان، سموم غیر خطرناک که در انسان تداخل داروئی ندارد، لیست شده است. دوز توصیه شده به میزان ۲۸۰–۴۲۰mg/d که به عنوان سیلیبین لیست شده در سه دوز منقسم آمده است.

ST.JOHN'S WORT (Hypericum perforatum)

شیمی

این گیاه که با نام هایپریکوم (علف چای) نیز شناخته می‌شود، محتوی اجزاء مختلفی است که ممکن است در درمان افسردگی اثرات فارماکولوژیک داشته باشند. هایپریسین شاخصی برای استانداردکردن محصولات تجاری این گیاه است و به نظر جزء اصلی دارای خاصیت ضدافسردگی است. به تازگی ماده‌ای به نام هایپرفورین[1] در این گیاه بسیار مورد توجه قرار گرفته، اما احتمالاً ترکیبی از چندین جزء چنین اثری را اعمال می‌کنند. فرمولاسیون‌های تجاری معمولاً از طریق خیس‌کردن گل‌های خشک ریز شده و سپس تهیهٔ عصارهٔ الکلی و در مرحلهٔ بعد خشک‌کردن عصاره تهیه می‌شوند.

اثرات فارماکولوژیک

۱. اثرات ضد افسردگی ــ مطالعات اولیه اثر مهاری هایپریسین را روی MAO-A و B گزارش کردند. امّا مطالعات بعدی دریافتند که غلظت واقعی لازم برای اعمال چنین اثراتی بالاتر از چیزی است که با دوزهای توصیه شده، میسر می‌شود. مطالعات محیط آزمایشگاهی با استفاده از عصارهٔ تجاری هیدروالکلی، مهار جذب سروتونین، نوراپی‌نفرین و دوپامین از پایانه‌های عصبی را نشان دادند. با هایپریسین مهار بازجذب نوروترانسمیتر در سیستم‌های ذکر شده مشاهده نشد، امّا عصارهٔ تغلیظ شده هایپرفورین چنین اثری را نشان داد. تجویز مزمن عصارهٔ تجاری نیز سبب تنظیم کاهشی معنی‌دار بیان آدرنورسپتورهای β قشر مغز و فرا تنظیم بیان رسپتورهای سروتونین ($5\text{-}HT_2$) در یک مدل حیوانی از جوندگان شد.

سایر اثرات مشاهده شده در محیط آزمایشگاهی شامل اتصال هایپریسین به گیرنده سیگما اپیوئیدی (با استفاده از جزء هایپریسین) و اتصال آن به گیرنده GABA (با استفاده از عصارهٔ تجاری) بوده است. در حضور عصاره تولید اینترلوکین -۶ نیز کاهش می‌یابد.

a. کارآزمایی‌های بالینی برای افسردگی ــ تازه‌ترین بررسی سیستماتیک و متاآنالیز شامل ۲۹ کارآزمایی تصادفی شده، دو سو کور، شاهددار (۱۸ تا برای مقایسه هایپرتریکوم و دارونما، ۵ ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، و ۱۲ مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین [SSRIs]) هایپرتریکوم بسیار کاراتر از دارونما و در مقایسه با درمان‌های معمول، (تجویز SSRIs برای افسردگی خفیف تا متوسط اثرات جانبی کمتر و کارایی بیشتری گزارش شده است. بیشتر آزمایش‌ها از ۹۰۰mg/d هیپرتریکوم طی ۴ تا ۱۲ هفته استفاده کردند. شدت افسردگی در ۱۹ کارآزمایی خفیف تا متوسط بود در ۹ کارآزمایی متوسط تا شدید بوده و یک کارآزمایی افسردگی وجود نداشت. این اطلاعات نقش هیپرتریکوم در بهبود علایم افسردگی حاد نشان می‌دهد. در مطالعات کارآزمایی بالینی مصرف ۵۲ هفته‌ای این دارو اثر این دارو در کاهش علائم افسردگی متوسط تا شدید مؤثر بوده است. این اطلاعات اطلاعات و مکانیسم اثر آن که در بالا اشاره شده نقش احتمالی هایپرتریکوم در بهبود علائم افسردگی متوسط تا شدید را نشان می‌دهد. با توجه به اثر آن کارآزمایی بیشتر در مورد اثرات ۱۲ هفته بیشتر بایستی بررسی شود.

b. سایر شرایط وابسته به خلق ــ هایپرتریکوم پرفوراتوم برای چندین مطالعه وابسته به خلق نظیر اختلالات دیسفوریک

1- Hyperforin

اختلال سوماتوفرم و اضطراب دخالت دارد. این مطالعات هرچند تعداد بسیار اندک هستند. به هر حال می‌توانند اطلاعات بسیار زیادی را فراهم می‌کنند.

۲. اثرات ضدویروسی و ضد سرطانی ــ جزء هیپریسینی گیاه سنت جونز در مقابل نور ناپایدار است و می‌تواند در اثر تماس با طول موج‌های مشخصی از طیف مرئی یا نور فرابنفش A (UVA) فعال شود. از فرمولاسیون تزریقی هایپریسین (فعال شده با نور درست قبل از مصرف) در پژوهش‌ها برای درمان عفونت HIV (به صورت وریدی) و کارسینومای سلول بازال و سنگفرشی (با تزریق داخل ضایعه‌ای) استفاده شده است. در محیط آزمایشگاه هایپریسین فعال شده با نور سبب مهار انواعی از ویروس‌های پوشش‌دار و غیر پوشش‌دار و نیز مهار رشد سلول‌ها در برخی بافت‌های نئوپلاستی شده است. مهار پروتئین کیناز C و نیز تولید رادیکال منفرد اکسیژن، به عنوان مکانیسم‌های احتمالی پیشنهاد شده‌اند. مکانیسم دوم می‌تواند سبب مهار رشد سلول شود یا در القاء آپیتوز مؤثر باشد. این مطالعات با استفاده از هیپریسین جدا شده از گیاه انجام شده و عصارهٔ هیدروالکلی این گیاه که به طور معمول استفاده می‌شود، در این اندیکاسیون‌ها مطالعه نشده و نیز نباید برای بیماران مبتلا به عفونت‌های ویروسی یا سرطان تجویز شود.

عوارض جانبی

حساس‌شدن به نور وابسته به هیپریسین و هیپریسین کاذب موجود در هیپرتریکوم می‌باشد و از اینرو بیماران هنگام مصرف این گیاه باید از کرم‌های ضد آفتاب استفاده کنند و از چشم‌های خود محافظت نمایند در هنگام مصرف همزمان این گیاه و مواجهه با نور خورشید هیپومانیا، مانیا (شیدایی) و برانگیختگی اتونوم، گزارش شده است.

تداخلات دارویی و احتیاطات

مهار باز جذب تعدادی از ترانسمیترهای آمینی به‌عنوان مکانیسم عمل بالقوه اثر این گیاه ذکر شده است. داروهایی با مکانیسم‌های مشابه (مانند محرک‌ها، ضدافسردگی‌ها) در هنگام مصرف این گیاه نباید تجویز شوند، زیرا احتمال بروز سندروم سروتونین یا MAO کریز (فصول ۱۶ و ۳۰ را ببینید) وجود دارد. این گیاه دارویی ممکن است سبب القاء آنزیم‌های CYP کبدی (2C9, 3A4, 1A2) و القاء ناقل دارویی P ـ گلیکوپروتئین شود. مواردی از کاهش غلظت درمانی (رسیدن به غلظت زیر درمانی) در مصرف همزمان داروهای مختلف شامل دیگوکسین، داروهای کنترل تولد (و زایمان متعاقب)، سیکلوسپورین، پروتئاز HIV و مهارکنندگان غیرنوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس، وارفارین، ایرینوتکان، تئوفیلین و ضدتشنج‌ها با این گیاه گزارش شده است.

مقدار مصرف

رایج‌ترین فرمولاسیون مورد استفاده گیاه هایپریکوم عصاره هیدروالکلی خشک است. محصولات باید به نحوی استاندارد شوند که محتوی ۵-۲٪ هایپرفورین باشند، اگرچه هنوز هم در بسیاری از موارد شاخص قدیمی‌تر استاندارد (۰/۳٪ هایپریسین) به کار برده می‌شود. دوزاژ توصیه شده برای درمان افسردگی خفیف تا متوسط ۹۰۰mg عصارهٔ خشک در ۳ دوز مساوی تقسیم شده در روز است. شروع اثرات ممکن است ۴-۲ هفته به طول انجامد. روی فواید این گیاه پس از مصرف طولانی مدت (بالاتر از ۱۲ هفته) به اندازهٔ کافی مطالعات انجام نشده است.

ساو پالمتو[1]

(serenoa repens or sabal serrulata)

شیمی

اجزاء فعال موجود در میوه‌های[2] این گیاه به خوبی شناخته نشده‌اند. فیتواسترول‌ها (مثل β- سیتوسترول) الکل‌های آلیفاتیک، ترکیبات پلی‌پرنیکی[3] و فلاوونوئیدها از اجزای موجود در میوه این گیاه هستند. فرم تجاری آن عصارهٔ خشک لیپوفیلیکی است که معمولاً محتوی ۹۵-۸۵٪ اسید چرب و استرول است.

اثرات فارماکولوژیک

از این گیاه بیش از همه در درمان هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات (BPH) استفاده می‌شود. در محیط آزمایشگاه تبدیل آنزیمی تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون توسط 5α- ردوکتاز مهار می‌شود. ساوپالمتو، به طور اختصاصی سبب مهار غیررقابتی هر دو نوع ایزوفرم‌های I و II این آنزیم و درنتیجه کاهش تولید DHT می‌شود. در محیط آزمایشگاه، این گیاه همچنین از اتصال DHT به رسپتورهای آندروژنی نیز جلوگیری می‌کند. از اثرات مشاهده شدهٔ دیگر در محیط آزمایشگاه می‌توان به مهارکننده‌های رشد پروستاتی، مهارکردن آدرنورسپتورهای α_1 و

1- Saw palmetto
2- Berry
3- Polypernic compound

مهار واسطه‌های التهابی تولید شده با مسیر لیپواکسیژناز اشاره کرد.

فارماکولوژی بالینی ساو پالمتو در انسان‌ها خیلی خوب مشخص نشده است. تیمار یک هفته‌ای افراد سالم با این گیاه، اثری روی فعالیت 5α- ردوکتاز، غلظت DHT یا تستوسترون نشان نداد. درمان ۶ ماهه بیماران مبتلا به BPH نیز هیچ اثری را روی PSA[1] (شاخصی که معمولاً در اثر مهار آنزیمی 5αـ ردوکتاز کم می‌شود) نشان نداد. در مقابل برخی پژوهشگران دیگر کاهش فاکتور رشد اپیدرمی، سطوح DHT و فعالیت آنتاگونیستی در گیرندهٔ استروژن هسته‌ای در پروستات را پس از سه ماه درمان با ساوپالمتو بیماران مبتلا به BPH ذکر کردند.

کارآزمایی‌های بالینی

اغلب مطالعه‌های مروری اخیر که شامل ۳۲ کارآزمایی بالینی تصادفی در ۵۶۶۶ مرد با علائم BPH بود صورت پذیرفته است. ۱۷ مطالعه در مقایسه با مونوتراپی با پالمتو به همراه پلاسبو هیچگونه اختلاف معنی‌داری را در علائم اورولوژیک نمره بین‌المللی علائم پروستات، میزان جریان ادرار در پروستات و اندازه پروستات نشان نمی‌دهد.

عوارض جانبی

عوارض جانبی در ۳-۱٪ افراد گزارش شده است. رایج‌ترین عوارض جانبی شامل دردهای شکمی، تهوع، اسهال، خستگی، سردرد، کاهش میل جنسی و رینیت است. با مصرف ساوپالمتو موارد نادری از پانکراتیت، آسیب کبدی و افزایش خطر خونریزی گزارش شده است اما به علت وجود عوامل مخدوش‌گر نمی‌توان این اثرات را به‌طور اختصاصی به این دارو نسبت داد. در مقایسه با تامسولوسین و فیناستراید، ساوپالمتو اثرات کمتری بر عملکرد جنسی (برای مثال انزال) دارد.

تداخلات دارویی، احتیاطات و مقدار مصرف

تداخل هیچ دارویی با این گیاه گزارش نشده است. این گیاه هیچ اثری روی نشانگر PSA ندارد و از اینرو در غربالگری سرطان پروستات در هنگام مصرف، مشکلی پیش نمی‌آید. دوزاژ توصیه شده این گیاه عصارهٔ خشک استاندارد (محتوی ۹۵-۸۵٪ از اسیدهای چرب و استرول‌ها) ۱۶۰ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز است. فقدان اثرات مثبت که در کارآزمایی‌های بالینی مشخص شده است مصرف‌ها و پالمتو را در بیماریهای پروستات را نمی‌توان توصیه کرد.

■ مکمل‌های غذایی خالص شده کوآنزیم Q10

کوآنزیم Q10، که به عنوان CoQ، CoQ10 و یوبی‌کینون نیز شناخته می‌شود در میتوکندری بسیاری از اندام‌ها، از جمله قلب، کلیه و کبد عضلات اسکلتی وجود دارد. پس از بلع، فرم احیا شدهٔ CoQ10 به نام یوبی‌کینول، به طور غالب وارد سیستم گردش خون می‌شود. این کوآنزیم یک آنتی‌اکسیدان قدرتمند است و می‌تواند در حفظ سلامت عملکرد عضلات مؤثر باشد، گرچه اهمیت بالینی این ترکیب شناخته شده نیست. کاهش مقادیر سرمی این ترکیب در بیماری پارکینسون گزارش شده است.

کاربردهای بالینی

۱. افزایش فشارخون ــ در کارآزمایی‌های بالینی اولیه، کاهشی کوچک ولی معنادار در فشارخون دیاستولیک و سیستولیک بعد از ۱۰-۸ هفته تجویز مکمل کوآنزیم Q10 گزارش شد. مکانیسم دقیق ناشناخته است ولی، اگر صحیح باشد، ممکن است مربوط به خواص آنتی‌اکسیدان و گشادکننده عروق کوآنزیم Q10 باشد. در سه آزمایش خوب طراحی شده، اتفاقی شده و با کنترل پلاسبو، کوآنزیم Q10 به طوری قابل توجه فشارخون سیستولیک را (۱۱mmg) و فشارخون دیاستولیک را (۷mmHg) در مقایسه با گروه دارونما که هیچ تغییری ایجاد نکرد، کاهش داد.اگرچه که کوآنزیم Q10 می‌تواند به عنوان کاهنده فشارخون مصرف شود اما اثر آن در این زمینه همچنان ناشناخته است.

۲. نارسایی قلبی ــ سطح پایین Q10 آندوژن با تشدید نارسایی قلبی همراه خواهد بود اما این ارتباط بیشتر احتمال است زیرا سطح کم Q10 مارکری برای پیشرفت نارسایی قلبی است تا اینکه بیانگر پیشگویی بیماری باشد. با وجود این یافته‌ها، کوآنزیم Q10 اغلب سبب تقویت شدن عملکرد عضلات قلبی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی می‌شود. بر پایه اغلب مطالعات متاآنالیز مشخص شده که کوآنزیم Q10 کسر تخلیه را تا ۳/۷٪ افزایش می‌دهد. مشخص نیست که آیا بهبود در کسر تخلیه برای تمام بیماران مبتلا به نارسایی قلبی اعم از کسانی که درمان استاندارد دریافت کردند یا خیر، کاربرد دارد یا خیر. تحقیقات بیشتری بایستی صورت پذیرد تا نقش کوآنزیم Q10 در نارسایی قلبی و اثرات آن بر شدت بیماری قلبی را مورد بررسی قرار دهد.

1- Prostate-specific antigen

۳. بیماری ایسکمیک قلب ــ اثرات کوآنزیم Q10 روی بیماری شریان کرونر و آنژین مزمن پایدار متوسط اما امیدبخش بوده است. اساس تئوریک چنین سودمندی می‌تواند محافظت متابولیک میوکارد ایسکمیک باشد. یک کارآزمایی دوسوکور کنترل شده با دارونما ثابت کرد که مکمل یاری با کوآنزیم Q10 سبب بهبود تعدادی از فاکتورهای قابل اندازه‌گیری قلب در بیماران دارای سابقهٔ انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) می‌شود. بهبود در وضعیت لیپوپروتئین HDL کلسترول، تست ورزش[1] و زمان بروز دادن تغییرات ایسکمیک در الکتروکاردیوگرام در طول تست‌های استرس مشاهده شد. به علاوه به میزان بسیار اندکی نیز کاهش موارد مرگ قلبی و سکته مجدد در بیماران با سابقهٔ قبلی AMI گزارش گردید (کاهش خطر خالص =۱/۵٪).

۴. پیشگیری از میوپاتی ناشی از استاتین ــ استاتین‌ها با مهار آنزیم HMG-CoA ردوکتاز، کلسترول را کاهش می‌دهند (فصل ۳۵ را ببینید). این آنزیم، همچنین برای سنتز کوآنزیم Q10 مورد نیاز است. آغاز درمان استاتین، نشان داده شده است با کاهش سطوح کوآنزیم Q10 درونزاد همراه بوده است، که ممکن است مراحل تولید انرژی سلول عضله را مسدود کرده، احتمالاً منجر به میوپاتی وابسته به استاتین می‌گردد. مشخص نیست که آیا کاهش سطوح کوآنزیم Q10 داخل عضلانی منجر به میوپاتی استاتین می‌گردد یا میوپاتی منجر به تخریب سلولی می‌گردد که سطوح کوآنزیم Q10 داخل عضلانی را کاهش می‌دهد. در یکی از بزرگترین مطالعات صورت پذیرفته با مصرف روسوواستاتین در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی هیچگونه ارتباطی بین سطح پایین کوآنزیم Q10 ناشی از استاتین و تشدید نارسایی قلبی مشاهده نشد. به‌علاوه در این مطالعه هیچگونه تفاوت قابل مشاهده‌ای را در بروز میوپاتی ناشی از استاتین (بدون توجه به سطح کوآنزیم Q10) مشاهده نشد. اطلاعات بیشتری برای تعیین اینکه کدام بیماران با میوپاتی وابسته به استاتین ممکن است بیشتر از کوآنزیم Q10 سود ببرند، به خصوص اینکه به نوع خاصی از استاتین مربوط باشد، به دوز یا به مدت زمان درمان، مورد نیاز است.

عوارض جانبی

این کوآنزیم به خوبی تحمل می‌شود و به ندرت در دوزهای زیاد به میزان ۳۰۰۰mg/d ممکن است با عارضهٔ جانبی همراه باشد. در کارآزمایی‌های بالینی، ناراحتی گوارشی، شامل اسهال، تهوع، سوزش معده و بی‌اشتهایی با میزان شیوع یک درصد گزارش شده است. مواردی از بثورات ماکولوپاپولار و ترومبوسیتوپنی به طور بسیار نادر مشاهده شده‌اند. سایر اثرات جانبی شامل تحریک‌پذیری، سرگیجه و سردرد هستند.

تداخلات دارویی

کوآنزیم Q10 دارای شباهت ساختاری با ویتامین K است و برهمکنش‌هایی بین کوآنزیم Q10 و داروی وارفارین مشاهده شده است و مکمل‌های کوآنزیم Q10 می‌توانند سبب کاهش اثرات وارفارین بشوند. از تجویز این دو ماه با هم باید خودداری شود یا در صورت نیاز به دقت بیمار مورد پایش قرار بگیرد.

مقدار مصرف

به عنوان مکمل غذایی، کوآنزیم Q10 ۳۰mg برای جبران مقادیر پایین این ماده در بدن کافی است. در استفاده با هدف اثرات قلبی دوزهای معمول ۱۰۰-۶۰۰mg/d در دو یا سه دوز جداگانه تجویز می‌شوند این دوزهای درمانی سبب افزایش سطوح درونی به مقدار ۲-۳mcg/mL (مقدار طبیعی برای بزرگسالان سالم ۰/۷-۱mcg/mL است) می‌شوند.

گلوکزآمین[2]

این ماده در بافت‌های انسان وجود دارد و سوبسترای ساخت غضروف‌های مفصلی و نیز ریز مغذی برای غضروف در نظر گرفته می‌شود. این ماده در مقیاس تجاری از خرچنگ‌ها و سایر سخت‌پوستان تهیه می‌شود. به عنوان یک مکمل غذایی بیشتر برای درد ناشی از استئوآرتریت زانو تجویز می‌شود. شکل‌های سولفات و هیدروکلراید در دسترس هستند، ولی تحقیق اخیر نشان داده که فرم هیدروکلراید بی‌تأثیر است.

اثرات فارماکولوژیک و کاربردهای بالینی

گلوکزآمین اندوژن برای تولید گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و سایر پروتئوگلیکان‌های غضروف مفاصل استفاده می‌شود. در استئوآرتریت، میزان نیاز برای تولید غضروف‌های جدید به علت تحلیل‌رفتن و تخریب‌شدن غضروف‌های موجود افزایش می‌یابد. مکمل حاوی گلیکوزآمین سبب افزایش ذخیرهٔ بلوک‌های ساختمانی ضروری گیکوزآمین و منجر به بهبود نگهداری و قدرت غضروف‌های موجود می‌شود.

کارآزمایی‌های بالینی زیادی برای نشان‌دادن اثرات هر دو

1- Exercise tolerance 2- Glucosamine

نوع خوراکی و داخل غضروفی انجام شده است. مطالعات اولیه، بهبودهای مشخصی را در تحریک‌پذیری کلی، میزان حرکت و قدرت در بیماران مبتلا به استئوآرتریت را نشان دادند. اما مطالعات جدیدتر ترکیبی از نتایج مثبت و منفی را گزارش کرده‌اند. یکی از بزرگترین کارآزمایی‌های بالینی که به مقایسهٔ گلوکوزآمین، کندروئیتین سولفات، ترکیب سلکوکسیب و دارونما پرداخته بود، هیچ اثر مثبتی را برای این گلوکز آمین را برای بیماری متوسط تا خفیف گزارش نکرد. متأسفانه در کارآزمایی‌ها از فرمولاسیون هیدروکلراید گلوکزآمین استفاده شده است. که نشان داده شد نسبت به فرمولاسیون سولفات تأثیرات کمتری داشته و لذا در درجه اهمیت کمتری قرار دارد. با توجه به کارایی متفاوت، نوع فرمولاسیون گلوکزآمین نقش مهمی را دارد. اغلب تحقیقات نیازمند تعریف بهتری از جمعیت بیماران خاص مورد نیاز برای استفاده از فواید گلوکزآمین سولفات می‌باشند. ممکن است که فرمولاسیون سولفات گلوکزآمین نتایج متفاوتی داشته باشد و زیر گروه‌های خاصی از افراد از گلوکزآمین سولفات سود ببرند. برای مشخص‌کردن اختصاصی بیمارانی که از گلوکزآمین می‌توانند سود ببرند، پژوهش‌های بیشتری مورد نیاز است.

عوارض جانبی

گلوکزآمین سولفات به خوبی تحمل می‌شود. در کارآزمایی‌های بالینی اسهال و تهوع ملایم، گاهی مشاهده شده‌اند. حساسیت‌زایی متقاطع در افرادی که به حلزون‌های صدف‌دار[1] حساسیت دارند، گاهی وجود دارد، البته اگر فرمولاسیون این مکمل به خوبی فرآوری و خالص شده باشد، این مسأله غیرمحتمل است.

تداخلات دارویی

سولفات گلوکزامین ممکن است نسبت طبیعی شده بین‌المللی (INR) را در بیمارانی که وارفارین دریافت می‌کنند، افزایش دهد، و باعث افزایش خطر کبودی و خونریزی گردد. مکانیسم به خوبی شناخته شده و ممکن است وابسته به دوز باشد چرا که افزایش INR زمانی اتفاق می‌افتد که دوز گلوکزامین افزایش می‌یابد. تا زمانی که اطلاعات بیشتری وجود ندارد، از مصرف این ترکیب باید خودداری کرده یا با دقت بسیار پایش گردد.

مقدار مصرف

دوزاژ استفاده شده در بیشتر مطالعات بالینی ۵۰۰mg سه بار در روز یا ۱۵۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز بوده است. گلوکزآمین اثر مستقیم ضددردی ندارد و ممکن است که در طول ۲-۱ ماه استفاده چنین اثری مشاهده نشود.

ملاتونین

از مشتقات سروتونین است و از غدهٔ پینه‌آل (صنوبری) و سایر بافت‌ها (فصل ۱۶ را نیز ببینید) تولید می‌شود. این هورمون تنظیم چرخهٔ خواب ـ بیداری را بر عهده دارد. ترشح این هورمون با تاریکی شروع می‌شود و به طور معمول از ۹ شب تا ۴ صبح طول می‌کشد. ترشح این هورمون با روشنایی روز سرکوب می‌شود از این هورمون از لحاظ داشتن عملکردهای دیگری از قبیل جلوگیری از بارداری، جلوگیری از پیری، حفاظت در برابر اکسیدهای اندوژن درمان افسردگی، درمان عفونت ایدز و انواعی از سرطان‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است.

به تازگی از این هورمون بیش از همه برای جلوگیری از اختلال خواب ناشی از مسافرت‌های هوایی طولانی[2] و القاء خواب استفاده می‌شود.

اثرات فارماکولوژیک و کاربردهای بالینی

۱. Jet lag ــــ به اختلال در چرخهٔ خواب ـ بیداری اطلاق می‌شود که در هنگام تفاوت بین ساعت واقعی محیط و ساعت ریتمیک داخلی بدن مسافر (زمان داخلی یا ساعت زیستی) پیش می‌آید. زمان داخلی نه تنها باعث تنظیم ریتم خواب می‌شود، بلکه همچنین در تنظیم دمای بدن و بسیاری سیستم‌های متابولیک نیز نقش دارد. نور قوی‌ترین تنظیم‌کننده زمان[3] برای ساعت زیستی محسوب می‌شود و این ساعت خود را با آن هماهنگ می‌کند.

این عارضه بیشتر در میان افرادی که زیاد مسافرت می‌کنند و نیز افراد شاغل در خود هواپیما شایع است. علائم معمول این بیماری شامل خواب‌آلودگی در طول روز، بی‌خوابی، بیدارشدن‌های متعدد و ناراحتی گوارشی است. مطالعات بالینی انجام شده برای مشاهده اثر ملاتونین روی این عارضه به وضوح کاهش معنی‌دار خستگی در طول روز، بهبود خلق و خو، و بازگشت سریع‌تر زمان بهبودی (و برگشت به الگوهای طبیعی خواب، انرژی و هوشیاری) را نشان دادند. گرچه نشان داده نشده است که دریافت ملاتونین الگوهای شبانه‌روزی آزادسازی ملاتونین را تعدیل کند، اما ممکن است نقشی در کمک به

1- Sellfish
2- Jet lag
3- Zeitgeber

بیماران در به خواب رفتن در مقصد جدیدشان داشته باشد. مصرف ملاتونین در زمان نزدیک به اوقات به خواب رفتن (۱۰ بعد از ظهر تا نیمه شب) در کاهش سندرم Jet lag موثر می‌باشد. به نظر می‌رسد که تأثیر ملاتونین در پیشگیری از سندرم Jet lag در مسافرت‌هایی که بسوی شرق می‌شود، بیشتر از مسافرت‌هایی است که به سوی غرب باشد. در نهایت مواجهه طولانی با روشنایی روز در هنگام رسیدن به مقصد جدید می‌تواند به تنظیم ساعت فیزیولوژیک داخلی بدن کمک کننده باشد.

۲. بی‌خوابی ــ اثر ملاتونین در درمان بسیاری از اختلالات خواب از جمله بی‌خوابی و سندرم تأخیر مرحلهٔ خواب[1] مطالعه شده است. بهبود وضعیت شروع خواب، طول مدت و کیفیت آن در افراد سالم اثرات فارماکولوژیک خواب‌آور[2] را برای ملاتونین پیشنهاد کرده‌اند. این هورمون همچنین سبب خواب با حرکت سریع چشم (REM) نیز می‌شود. این مشاهدات برای توسعه راملتئون، خواب‌آوری تجویزی با نسخه که آگونیست گیرنده‌های ملاتونین می‌باشد، به‌کار برده شده‌اند (فصل ۲۲ را ببینید).

مطالعات بالینی در بیماران مبتلا به بی‌خوابی اولیه نشان داد که مکمل خوراکی ملاتونین ممکن است ساختار خواب را تغییر دهد به نظر می‌رسد که ملاتونین در برخی بیماران که بی‌خوابی ناشی از مسدودکننده β را تجربه می‌کنند بهبودی‌های عینی و مشخصی در کیفیت خواب، شروع خواب و طول مدت آن ایجاد کند. به‌طور ویژه ملاتونین در زمان مطلوب خواب که چراغ‌های اتاق خواب خاموش باشد مصرف می‌شود و نشان داده شده که هوشیاری صبحگاهی و کیفیت خواب را در مقایسه با دارونما بهبود می‌بخشد. این اثرات هم در افراد جوان و هم در بالغین (۸۰-۱۸ سال سن) دیده می‌شود. سطح پایه ملاتونین آندوژن کارایی ملاتونین اگزوژن را تغییر نمی‌دهد.

۳. عملکرد جنسی زنان ــ گیرنده‌های ملاتونینی در غشاهای سلول‌های گرانولوزا وجود دارند و مقادیر مشخصی از ملاتونین در مایع فولیکولی تخمدان‌ها کشف شده است. ملاتونین با سرکوب افزایش ناگهانی (Surge) و ترشح هورمون لوتئینیزه کنند در میانهٔ سیکل قاعدگی مرتبط است و این اثر می‌تواند تا حدی موجب مهار تخمک‌گذاری شود. دوزهای شبانه ملاتونین (۷۵-۳۰۰ mg) به همراه پروژستین از روزهای ۲۱-۱ سیکل قاعدگی موجب کاهش میانگین هورمون لوتئینیزه‌کننده می‌شود. بنابراین ملاتونین نباید در زنان باردار یا کسانی که قصد بارداری دارند تجویز شود. علاوه بر اینها مکمل یاری با ملاتونین ممکن است سبب کاهش آزادشدن پرولاکتین در زنان شود، بنابراین به هیچ وجه حتی با احتیاط نباید برای زنان شیرده تجویز شود.

۴. عملکرد باروری مردان ــ در مردان سالم، تجویز مزمن ملاتونین (۶ ماه ≥) سبب کاهش کیفیت اسپرم، احتمالاً به علت مهار آروماتاز در بیضه‌ها می‌شود به هرحال هنگامی که سطح ملاتونین آندوژن در مردان سالم اندازه‌گیری شد غلظت بالای ملاتونین آندوژن باعث افزایش کیفیت تولید اسپرم شد و مواجهه کوتاه‌مدت ملاتونین در in vivo حرکت اسپرم‌ها را تقویت می‌نمود. اما تا زمانی‌که اطلاعات بیشتری کشف نشده، این هورمون نباید برای زوج‌هایی که به طور فعال قصد بچه‌دارشدن دارند، تجویز شود.

عوارض جانبی

به نظر این دارو به خوبی تحمل می‌شود و نیز در اغلب مواقع به داروهای خواب که بدون نسخه (به صورت کمک به خواب) فروخته می‌شوند، ترجیح داده می‌شود. گرچه ملاتونین عوارض جانبی اندکی ایجاد می‌کند، امّا خواب‌آلودگی در روز بعد از مصرف، خستگی، سرگیجه، سردرد، و تحریک‌پذیری، ممکن است بر فشارخون تأثیر بگذارد زیرا هر دو اثر کاهش و افزایش فشارخون مشاهده شده‌اند. علائم افسردگی گذرا و خماری نیز به ندرت گزارش شده است. پایش دقیق به خصوص در بیمارانی که داروهای ضد فشارخون دریافت می‌کردند، توصیه شده است.

تداخلات دارویی

تداخلات دارویی با ملاتونین به طور اصولی مطالعه نشده است. مطالعات متعدد بیان کرده‌اند که غلظت ملاتونین با بسیاری از داروها از جمله داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی، داروهای ضد افسردگی، آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های β آدرنورسپتور، اسکوپولامین و والپروآت سدیم تغییر می‌کند. ارتباط این اثرات با هم شناخته نشده‌اند. ملاتونین با CYP450 1A2 متابولیزه می‌شود و ممکن است با سایر داروهای مهارکننده یا القاءکنندهٔ ایزوآنزیم 1A2 از جمله فلووکسامین تداخل داشته باشد. ملاتونین ممکن است زمان پروترومبین را کاهش داده و به‌طور تئوریک اثرات درمانی وارفارین را کم می‌کند. رابطه دوز ـ پاسخ بین غلظت پلاسمایی ملاتونین و فعالیت انعقادی براساس آنالیز in vitro بیان شده است. در صورت تصمیم برای درمان ترکیبی پایش دقیق به‌ویژه در شرایطی که ملاتونین به صورت کوتاه‌مدت

1- Sleep-phase syndrome 2- Hypnotic

استفاده شده، توصیه می‌شود. ممکن است با نیفدیپین تداخل کرده، که احتمالاً منجر به افزایش فشارخون و تعداد ضربان قلب گردد، هر چند مکانیسم دقیق مشخص نیست.

مقدار مصرف

۱. Jet lag ــ دوز روزانه ۰/۵-۵mg به‌نظر می‌رسد که در Jet lag مؤثر باشد. اما دوز ۵mg سبب شروع سریع‌تر و کیفیت بیشتر خواب نسبت به دوزهای کمتر می‌شود. فرمولاسیون سریع رشد بیشتر ترجیح داده می‌شود و بایستی در زمان مطلوب خواب استفاده شود (در ساعت ۱۰ شب) تا به هدف مطلوب در این زمینه دست یافته و همچنین ۱ تا ۳ شب پس از بهبود خواب نیز مصرف آن ادامه یابد. میزان فرمولاسیون سریع اثر همچنان نامشخص است. اما آن گونه که شواهد بیان می‌کنند اثرات کوتاه و در عین حال حداکثر غلظت پلاسمایی بالای فرمولاسیون‌های سریع‌الاثر به نظر بیشتر مؤثرند. مواجهه با نور روزانه در منطقه جدید به منظور تنظیم چرخه خواب از اهمیت زیادی برخوردار است.

۲. بی‌خوابی ــ دوزهای ۰/۳-۱۰mg از فرمولاسیون سریع آزاد شونده به‌صورت خوراکی یکجا در شب مورد آزمایش قرار گرفته است. کمترین دوز مؤثر باید نخست تجویز شود و ممکن است نیاز به تکرار در ۳۰ دقیقه بعد و حداکثر تا ۲۰mg-۱۰ وجود داشته باشد. فرمولاسیون آهسته‌رهش نیز قابل تجویز است، امّا به نظر نمی‌رسدکه مزیتی بر فرمولاسیون دیگر داشته باشد. فرمولاسیون‌های آهسته‌رهش، گران‌تر هستند.

پاسخ مطالعه مورد

سیر به‌طور معنی‌دار سطح کلسترول LDL را کاهش نمی‌دهد. این گیاه اثرات کم ولی در عین حال معنی‌داری در کاهش سطح کلسترول تام بدن دارد اما تنها وقتی که کنترل رژیم غذایی مطرح نباشد این اثرات بارز می‌شود. شواهدی اندک از اثرگذاری سیر در کاهش میزان پلاک‌ها در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونی (CAD) وجود دارد. پیشنهاد می‌شود که فشارخون ۲ هفته پس از آغاز مصرف مکمل‌های سیر (منظور کنترل فشار خون) اندازه‌گیری شود. این بیمار ممکن است کوآنیزم Q10 را برای CAD یا فشارخون مصرف کند زیرا وی سیمووااستاتین مصرف می‌کند. مقالات فعلی کاهش خطر میوپاتی ناشی از استاتین را بیان نمی‌کنند. اطلاعاتی که اثرات حمایتی کوآنیزم Q10 را در بیماران مبتلا به CAD بیان می‌کنند هنوز کامل نبوده و تنها به مطالعاتی محدود می‌شود که در افراد باسابقه انفارکتوس میوکارد انجام شده است. چندین مکمل غذایی در این فصل مرور شده (سیر، جنیکو و جینسنگ) که اثرات ضدپلاکتی دارند و می‌توانند به همراه آسپرین مصرف شوند. در صورتی‌که این بیمار وارفارین مصرف کند تداخل‌های اضافه‌تری با کوآنیزم Q10 (ساختار مشابه ویتامین K)، هیپریکوم (سیتوکروم القاکننده‌های سیتوکرم 3A4 و P450 1A2، 2C9) و ملاتونین (در in vitro زمان پروترومبین را کاهش می‌دهد) رخ می‌دهد که سبب کاهش اثرات وارفارین می‌شود یا در تداخل با گلوکزآمین (افزایش نسبت استاندارد شده بین‌المللی (INR) که سبب افزایش اثرات وارفارین می‌شود.

فصل

۶۵ تجویز منطقی داروها و نسخه‌نویسی

به محض این که مشکل بالینی یک بیمار مورد ارزیابی و تشخیص قرار گرفت، پزشک می‌تواند در میان طیفی از رویکردهای درمانی، دست به انتخاب بزند. تجویز دارو، جراحی، درمان روان‌پزشکی، استفاده از پرتودرمانی، فیزیوتراپی، دادن آگاهی‌های بهداشتی، مشاوره، مشاوره‌های بیشتر و عدم تجویز یک درمان خاص، همگی از موارد قابل انتخاب هستند. از بین این راه‌ها، معمولاً بیشتر انتخاب‌ها، درمان دارویی است. در بیشتر موارد، این رویکرد نیاز به نوشتن نسخه دارویی دارد. نسخه، دستور پزشک برای تهیه‌کردن یا دادن یک درمان خاص - اغلب دارو - برای یک بیمار خاص است. هنگامیکه که یک بیمار برای ویزیت‌شدن به مطب پزشک مراجعه می‌کند، پزشک یا سایر مراجع درمانی حرفه‌ای در ۶۷٪ مواقع دارو تجویز می‌کنند و به‌طور میانگین در هر ویزیت‌شدن طی هر بار مراجعه به مطب یک تجویز انجام می‌شود، زیرا در بیشتر مواقع در یک ویزیت بیشتر از یک تجویز صورت می‌گیرد.

در این فصل الگویی برای نسخه‌نویسی ارائه می‌شود. نمونه‌ای از نسخه، خطاهای رایج نسخه‌نویسی، و سپس ملزومات قانونی حاکم بر فرآیند نسخه‌نویسی مورد بحث قرار می‌ایرند و در نهایت برخی فاکتورهای اجتماعی و اقتصادی اثرگذار بر نسخه‌نویسی و استفاده از داروها، بررسی می‌شوند.

تجویز منطقی

همانند هر فرآیند دیگری در بحث سلامت، نوشتن یک نسخه نیز باید براساس یک سری قدم‌های منطقی انجام شود.

۱. **یک تشخیص اختصاصی ارائه کنید:** تجویزهایی که تنها با هدف جلب رضایت بیمار صورت می‌گیرند اغلب رضایت‌بخش نبوده و حتی گاهی موجب اثرات نامطلوب می‌شوند. برای برداشتن گام بعدی یک تشخیص اختصاصی حتی اگر بیماری کاملاً واضح هم باشد، ضروری است. به‌عنوان مثال در مورد بیمار مطالعه موردی فصل، تشخیص آرتریت روماتوئید است. این تشخیص و دلایل منطقی آن باید به بیمار توضیح داده شوند.

۲. **تظاهرات پاتوفیزیولوژیک تشخیص را در نظر بگیرید:** وقتی که بیماری به خوبی درک شود، پزشک می‌تواند در شرایط بسیار بهتر، درمان مؤثر را پیشنهاد کند. برای مثال، افزایش آگاهی در مورد واسطه‌های التهابی احتمال انتخاب داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDها) و سایر داروهای بسیار اثربخش‌تر را افزایش می‌دهد. سطح مناسبی از اطلاعات مربوط به پاتوفیزیولوژی بیماری باید به بیمار ارائه شود. بسیاری از داروسازان، پایگاه‌های اینترنتی و آژانس‌های عمومی و خصوصی راهنمای بیماری‌ها (مانند انجمن قلب آمریکا، بنیاد آرتریت) برگه‌های اطلاعاتی مفیدی در این خصوص به بیماران ارائه می‌دهند.

۳. **یک هدف درمانی اختصاصی را انتخاب کنید:** برای هر فرآیند پاتوفیزیولوژیک در طول مسیر باید هدف درمانی مشخص شود. در یک بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید، تخفیف درد با کاهش فرآیند التهابی یکی از اهداف اصلی درمانی است که نوع گروه دارویی پیشنهادی را تعیین می‌کند. توقف فرآیند سیر بیماری در آرتریت روماتوئید، هدف درمانی دیگری است که می‌تواند، موجب انتخاب گروه دیگری از داروها و تجویزها شود.

۴. **داروی منتخب را برگزینید:** با توجه به هدف درمانی مشخص شده در مرحله قبل، یک یا چند گروه دارویی مد نظر قرار می‌گیرد. انتخاب یک دارو از بین این گروه‌های دارویی پس از در نظر گرفتن شرایط اختصاصی بیمار و وضعیت بالینی او، صورت می‌گیرد. برای برخی داروهای خاص، ویژگی‌هایی از قبیل سن، سایر بیماری‌ها و سایر داروهایی که در حال حاضر مصرف می‌شوند، در تعیین مناسب‌ترین دارو برای مدیریت شکایت فعلی بیمار، بسیار

مهم است. در مثال ارائه شده برای احتمال ابتلاء به آرتریت روماتوئید، آگاهی از دانستن سابقهٔ عدم تحمل به آسپیرین یا زخم معده، هزینهٔ درمان و نوع پوشش بیمه‌ای بیمار که یک عامل بسیار مهم است (به دلیل خطر بروز تداخل دارو ـ دارو در مصرف چند دارو با همدیگر) و نیازمندبودن به دوزدهی یک بار در روز از اهمیت بالایی برخوردار است. براساس این اطلاعات، یک دارو از میان گروه NSAID انتخاب می‌شود. اگر بیمار قادر به تحمل آسپیرین نباشد و زخم معده نیز نداشته باشد، اما نیاز به یک درمان با هزینه کم وجود داشته باشد، ایبوپروفن یا ناپروکسن انتخاب‌هایی منطقی هستند.

۵. **رژیم دوزدهی مناسب را معلوم کنید.** نوع رژیم دوزدهی بیشتر بر مبنای فارماکوکینتیک دارو در بدن بیمار تعیین می‌شود. اگر بدانیم در اندامی که برای پاک‌سازی داروی منتخب از بدن بیمار لازم است، اختلال وجود دارد، تنظیم رژیم درمانی ضروری است. برای مثال برای تجویز یک دارو مانند ایبوپروفن که بیشتر از راه کلیه‌ها پاک می‌شود، ارزیابی عملکرد کلیه‌ها مورد نیاز است. اگر عملکرد کلیوی طبیعی باشد، با توجه به نیمه عمر ایبوپروفن (۲ ساعت) تجویز این دارو به میزان ۳ تا ۴ بار در روز مانعی ندارد. دوز پیشنهادی این دارو در کتابچهٔ دستی دارو و منابع منتشر شده از سوی کارخانه‌های سازنده ۴۰۰-۸۰۰mg، چهار بار در روز است.

۶. **الگویی برای نحوهٔ پایش اثر دارو و تعیین زمان خاتمهٔ درمان در نظر داشته باشید:** تجویزگر باید بتواند به بیمار در مورد انواع اثرات دارویی که باید مورد پایش قرار بگیرد و همچنین روش انجام این کارها از جمله آزمون‌های آزمایشگاهی (در صورت نیاز) و علائم و نشانه‌هایی از بیماری که در صورت مشاهده باید بیمار آنها را گزارش کند، توضیح بدهد. در شرایطی که نیازمند یک دورهٔ درمانی کوتاه مدت هستند (مانند بیشتر عفونت‌ها)، طول دورهٔ درمان باید کاملاً مشخص شود، تا این که بیمار قبل از خاتمهٔ درمان مصرف دارو را به‌طور ناقص قطع نکند و نیز بفهمد که چرا احتمالاً نیازی به بازبینی و تجدید مجدد نسخه وجود ندارد. در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید نیاز به درمان طولانی مدت ـ و احتمالاً نامشخص ـ باید به بیمار توضیح داده شود. پزشک تجویزگر باید همچنین هرگونه تغییر در وضعیت بیمار را که توقف درمان و تغییر در آن را موجب می‌شود، به بیمار توضیح دهد. به‌عنوان مثال در مبتلایان به آرتریت روماتوئید، در صورت مشاهدهٔ خونریزی گوارشی، تغییر فوری دارو و اقدام سریع برای درمان خونریزی الزامی است. عوارض اصلی نیازمند توجهات فوری پزشکی، باید برای بیمار به‌طور مشروح بیان شوند.

۷. **درخصوص آموزش به بیمار طرحی داشته باشید:** تجویزگر و سایر اعضای گروه پزشکی مربوطه باید هر زمان که ضرورت داشته باشد، برای تکرار، افزایش و تقویت اطلاعات انتقالی به بیمار آماده باشند. هر قدر داروی تجویز شده پرعارضه‌تر باشد، اهمیت برنامهٔ آموزش هم بیشتر است. اهمیت آگاه‌کردن و اجرای هر کدام از مراحل ذکر شده در بالا در مورد بیمار، همان طور که در مورد مصرف داروهای تراتوژن هم در فصل ۵۹ گفته شد، باید درک شود. بسیاری از داروسازان به‌طور معمول این‌گونه اطلاعات را با هر نسخهٔ ارائه شده، شرح می‌دهند، اما تجویزگر نباید فرض را بر این بگذارد.

نسخه

اگرچه نسخه را می‌توان روی هر کاغذی که ابعاد کاغذ با تمام قواعد گفته شده همخوانی داشته باشد نوشت (به‌طوری که تمام عناصر قانونی موردنیاز نگاشته شده باشد)، اما اغلب روی فرم مخصوص نوشته می‌شود. فرم نسخهٔ روتین برای بیماران سرپایی به‌صورت چاپ شده در شکل ۱-۶۵ نشان داده شده است.

در بیمارستان، داروها روی صفحه کاغذ متعلق به پروندهٔ بیمارستانی بیمار به نام **صفحه دستور پزشک (POS)**[۱] یا **برگه دستور**[۲] ذکر می‌شوند. محتویات نسخه براساس قوانین پرسنلی وضع شده توسط کمیته دارو و درمان بیمارستان تنظیم می‌شود. نام بیمار در بالای فرم نوشته یا تایپ می‌شود، بنابراین، دستورها محتوی نام و قدرت دارو، دوز، نحوه و تعداد دفعات مصرف، تاریخ، سایر اطلاعات مرتبط و امضای پزشک هستند. اگر طول دورهٔ درمان یا تعداد دوزهای لازم تصویر نشده باشد (که اغلب همین طور است)، درمان باید تا زمان دستور قطع از سوی پزشک یا برقرارشدن خط مشی معمول قطع دارو مانند دستور قطع، ادامه پیدا کند. نمونه معمول از دستور می‌تواند به‌صورت زیر باشد:

۳/۱۲/۱۴

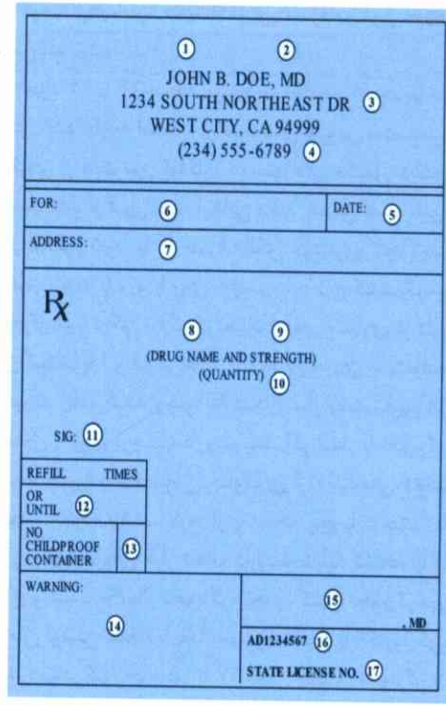
۱۰:۳۰a.m

(1) Ampicillin 500mg IV q6h 23times; 5days

(2) Aspirin 0.6g per rectum q6h prn temp over 101

[امضا] janet B. doe, MD

1- Physician's order sheet (POS)
2- Chart order


① ②
JOHN B. DOE, MD
1234 SOUTH NORTHEAST DR ③
WEST CITY, CA 94999
(234) 555-6789 ④
FOR: ⑥ DATE: ⑤
ADDRESS: ⑦
Rx
⑧ ⑨
(DRUG NAME AND STRENGTH)
(QUANTITY) ⑩
SIG: ⑪
REFILL TIMES
OR UNTIL ⑫
NO CHILDPROOF CONTAINER ⑬
WARNING: ⑭
⑮
, MD
AD1234567 ⑯
STATE LICENSE NO. ⑰

شکل ۱–۶۵. فرم رایج نسخه‌های سرپایی اعداد داخل دایره در متن شرح داده شده‌اند.

بنابراین تمام برگه دستورهای بیمارستانی باید موارد محوری مورد نیاز (5, 8-11, 15) در نسخهٔ سرپایی را داشته باشند.

اجزای نسخه

چهار عنصر اول اساسی (اعداد داخل دایره در شکل ۱–۶۵) در نسخه بیماران سرپایی بیانگر هویت تجویزگر شامل: نام، نوع مدرک (مانند درجهٔ حرفه‌ای) آدرس و شماره تلفن مطب است. قبل از پیچیدن نسخه، هویت تجویزکننده باید برای داروساز به اثبات برسد و باید بتواند در صورت ایجاد هرگونه سؤالی با تلفن با او تماس بگیرد. جزء (۵) تاریخ نوشته‌شدن نسخه است که باید نزدیک به بالای فرم یا در ابتدای برگهٔ دستور (حاشیهٔ سمت چپ) نوشته شود. از آنجایی که دستور دارویی دارای اهمیت قانونی است و اغلب وقفهٔ زمانی بین تاریخ ملاقات تجویزگر و بیمار با صدور نسخه وجود دارد، داروساز باید از پیچیدن نسخه‌هایی که مدت زیادی از نوشتن آنها گذشته، بدون کسب اطلاعات تلفنی خودداری کند.

اجزای ۶ و ۷ مشخصات و آدرس بیمار هستند که باید به‌طور کامل و بدون غلط نوشته شوند.

قسمت میانی نسخه (بدنهٔ آن) شامل اجزای ۸ تا ۱۱ است که نوع، قدرت و مقدار، دوزاژ مصرفی و دستور کامل مصرف را بیان می‌کند. برای نوشتن نام دارو (جزء ۸) می‌توان از نام تجاری (نام اختصاصی) یا نام ژنریک (نام غیر اختصاصی) استفاده کرد. دلیل انتخاب هر کدام در ادامه توضیح داده می‌شود. قدرت دارو (۹) باید با واحدهای متریک بیان شود و تجویزگر باید با هر دو سیستم متریک و اپوتکاری[1] (مترجم: سیستم قدیمی‌تر) آشنایی داشته باشد. برای اهداف تجویزی تبدیلات زیر مفید هستند:

۱ جو[2] (gr) = ۰/۰۶۵ گرم (g)، که اغلب به صورت ۶۰ میلی‌گرم (mg) گرد می‌شود.

1g = 15gr

۱ اونس[3] (OZ) حجمی = ۳۰ میلی‌لیتر (mL)

۱ قاشق پر چایخوری (tsp) = 5mL

۱ قاشق پر غذاخوری (tbsp) = 15mL

۱ کوارت[4] (qt) = 1000mL

۱ خرده[5] (minim) = ۱ قطره (gtt)

۲۰ قطره = 1mL

۲/۲ پوند[6] (Lb) = ۱ کیلوگرم (kg)

قدرت یک محلول معمولاً برحسب مقدار حلال در میزان کافی محلول تا رسیدن به 100mL بیان می‌شود. به‌عنوان مثال، پتاسیم کلرید ۲۰٪ حاوی 20g KCL در یک دسی‌لیتر (g/dL) محلول نهایی است. هم غلظت و هم حجم باید دقیقاً نوشته شوند.

مقدار داروی تجویز شده می‌تواند به نوعی بازتابی از طول دورهٔ درمان، هزینه، نیاز به مراجعه‌های بعدی به درمانگاه یا پزشک، پتانسیل وابسته‌شدن (اعتیاد) به دارو و احتمال دوز بیش از حد یا مسمومیت با دارو باشد. همچنین ملاحظات مربوط به سایز اندازهٔ استاندارد دارو، و نسخه اولیه، تکراری یا بازنویسی مجدد دارو باید ارائه شود. اگر برای درمان مؤثر یک عفونت استرپتوکوکی ۱۰ روز زمان لازم باشد، باید مقدار مناسبی از دارو در نسخه تجویز شود. قرص‌های جلوگیری از بارداری اغلب به مدت یک سال یا تا زمان انجام معاینهٔ بعدی تجویز می‌شوند. اما ممکن است برخی از بیماران در یک زمان قادر به پرداخت هزینهٔ یک سال قرص مصرفی خود نباشند و از اینرو یک دورهٔ سه ماهه

1- Apothecary
2- Grain
3- Ounce
4- Quart
5- Minim
6- Pounds

می‌تواند در دستور کار قرار بگیرد و دستورالعمل‌های تجدید سه مرتبهٔ دیگر یا به مدت یک سال (جزء ۱۲) هم لحاظ می‌شود. بعضی از بیمه‌های شخص ثالث، مقدار داروی قابل تجویز را تنها به میزان مصرف ماهانه محدود می‌کنند. سرانجام در نخستین نوبت تجویز دارو برای درمان یک بیماری مزمن ابتدا مقدار کمی دارو تجویز می‌شود و مقادیر بیشتر در زمان تجدید نسخه نوشته می‌شوند. هدف شروع درمان با مقادیر کم دارو، کم‌کردن هزینه در صورت وجود عدم تحمل نسبت به دارو است. اگر بیمار مشکلی در تحمل دارو نداشته باشد، بهتر است که میزان مصرف یک ساله با هم خریداری شود، زیرا اغلب قیمت تمام شده آن ارزان‌تر خواهد بود.

دستورات مصرف (جزء ۱۱) هم برای بیمار و هم دارو باید اختصاصی باشد. دستور ساده‌تر و تعداد دوز کمتر (و داروی کمتر) در روز، بهتر است. عدم پذیرش دستور درمان از سوی بیمار، اغلب یکی از علل عمده شکست در درمان محسوب می‌شود. برای کمک به یادآوری به بیمار در خوردن دارو، تجویزگر معمولاً ساعت مصرف را حول و حوش وعده‌های غذایی یا زمان خواب قرار می‌دهد. مهم است که از عادات غذایی بیمار و سایر الگوهای زندگی او آگاهی پیدا کنیم، زیرا بسیاری از بیماران سه وعدهٔ غذایی با فاصلهٔ زمانی در طول روز مصرف نمی‌کنند.

دستورات مربوط به چگونگی و زمان مصرف دارو، و نیز هدف درمان آن باید هم از سوی پزشک و هم داروساز به بیمار توضیح داده شوند (هیچ‌یک نباید فرض را بر این بگذارند که دیگری آن را توضیح خواهد داد). علاوه بر اینها، نام دارو، هدف از تجویز آن دارو و طول دورهٔ درمان باید روی هر برچسب دارویی نوشته شود، تا در صورت بروز دوز بیش‌ازحد کاملاً این موارد قابل شناسایی باشند. درج عبارت طبق دستور مصرف شود، زمان لازم برای نوشتن دستور روی برچسب دارو را کم می‌کند، امّا اغلب سبب عدم قبول‌کردن توسط بیمار، سردرگمی او و اشتباه در مصرف دارو می‌شود. دستور مصرف باید خوانا و دقیق باشد تا از بروز مسمومیت جلوگیری و بهترین نتیجه نیز از درمان گرفته شود.

با اینکه دستورات مصرف دیگر به لاتین نگارش نمی‌شوند، اما بسیاری از این اختصارات (که برخی از آنها در ذیل آمده است) هنوز مورد استفاده هستند. آگاهی از این اختصارات برای داروساز و گهگاه برای تجویزکننده دارو مفید است.

تعدادی از اختصاراتی که در نسخه‌نویسی استفاده می‌شود در جدول ۱–۶۵ نوشته شده‌اند.

توجه: بهتر است همیشه دستور مصرف بدون استفاده از اختصارات، نوشته شود.

اجزاء ۱۲ تا ۱۴ نسخه مربوط به اطلاعات تجدید نسخه، نوشتن عدم نیاز به استفاده از ظرف‌های دارویی مخصوص برای جلوگیری از دسترسی کودکان و دستورهای مکمل دیگر روی برچسب دارو از قبیل (هشدارهایی مانند "ممکن است دارو سبب خواب‌آلودگی شود" یا "از مصرف الکل خودداری کنید") هستند. داروساز باید نام دارو را روی برچسب آن درج کند، مگر این که تجویزگر چیز دیگری ذکر کرده باشد روی بسیاری از داروها از قبیل کپسول‌ها و قرص‌ها و ... نام دارو روی بسته‌بندی آن به‌صورت چاپ شده وجود دارد. داروساز باید تاریخ انقضاء محصول را روی برچسب دارو بنویسد. اگر بیمار یا تجویزگر عدم نیاز به ظروف مخصوص جلوگیری از دسترسی کودکان را درخواست کرده باشند، داروساز یا نسخه پیچ باید حتماً دارو را داخل چنین ظروفی قرار دهند. داروساز نباید نسخه را بدون اطلاع و کسب اجازه از تجویزگر، تجدید کند و تجویزگر می‌تواند در زمان نوشتن نسخه یا بعداً به‌صورت تلفنی یا الکترونیکی، این اجازه را صادر کند. اجزاء ۱۵ تا ۱۷ شامل امضای تجویزگر و سایر مشخصات شناسایی او نظیر مشخصه طی (NPI) شماره مشخص شده در بخش مدیریت دارو (DEA) یا شماره لیسانس ایالتی می‌باشند.

خطاهای تجویز نسخه

متأسفانه خطاهای تجویز سبیار معمول است. چندین گروه اطلاعات آنلاینی را جهت تمرین و بررسی بیشتر اطلاعات موردنیاز در مورد خطاها نظیر انستیتوی تمرین و تجویز داروهای بی‌خطر (ISMP.http://www.ismp.org/MERP; http//www.nccmerp.org/ab.atNcc/MERP.html) و بخش هماهنگی ملی برای خطاهای پزشکی که برنامه‌های گزارش شده و خطاها را پیشگیری می‌کند.

تمام دستورات تجویز بایستی قانونی شده و غیر قابل اغماض، با تاریخ (و زمان) و امضا مشخص برای ارتباط تجویز کننده دارد، داروساز و پرستار باشد. به علاوه تجویز مناسب و دستورات نموداری شکل بایستی حاوی اطلاعات کافی باشد تا به پرستار یا دارو ساز مجوز لازم را جهت مشخص نموده خطاهای موجود پیش از تجویز و پیچیدن نسخه فراهم سازد.

انواع خاص و مشخصی از خطاهای تجویز وجود دارد. که شامل خطاهای موجود در نقص اطلاعات، نوشتار ضعیف

جدول ۱-۶۵ مخفف‌های مورد استفاده در نسخه‌ها و برگه‌های دستورات دارویی

حروف مخفف مورد استفاده	مشروح	حروف مخفف مورد استفاده	مشروح
از راه دهان	PO	قبل از before	a
از راه مقعد	PR	(قبل از غذا) before meals	ac
در صورت نیاز	prn	تکان دهید shake, stir	agit
هر روز	q	آب Water	Aq
هر صبح	qam, om	آب مقطر distilled water	Aq dest
هر روز (بنویسید روزانه)	qd (کاربرد ندارد)	دو بار در روز	bid
هر ساعت	qh, q1h	به همراه	$\bar{C}$
هر ۲ ساعت، هر ۳ ساعت و ...	q2h, q3h,etc	کپسول	Cap
هر شب موقع خواب	qhs	دکستروز ۵٪ در آب	D5W, DW
۴ بار در روز	qid	حل شود، رقیق شود یا حل شده یا حل‌کردن	dil
یک روز در میان	qod (کاربردی ندارد)	به هم زدن (آمیختن)	disp, dis
به مقدار لازم	qs	الگزیر	elix
ممکن است تکرار شود	rept, repet	عصاره	ext
خوردن دارو	Rx	گرم	g
بدون	s	جو	gr
زیرجلدی	SC, SQ	قطره	gtt
به‌طور یک مرتبه (یکجا) در روز	sid (دامپزشکی)	ساعت	h
برچسب	sig, s	در هنگام خواب	hs
اگر نیاز شد	sos	داخل شریانی	IA
یک نیمه	ss, ss	(داخل) عضلانی	IM
درجا	stat	(داخل) وریدی	IV
شیاف	sup, supp	تزریق وریدی در بازو	IVPB
سوسپانسیون	susp	کیلوگرم	kg
قرص	tab	میکروگرم (همیشه به‌صورت میکروگرم نوشته شود)(کاربرد ندارد)	mcg, μg
قاشق غذاخوری (همیشه عبارت 15mL	tbsp, T(کاربرد ندارد)	میلی‌اکی والان	mEq, meq
ذکر شود)		میلی‌گرم	mg
سه بار در روز	tid	تعداد	no
تینتور	Tr, tinct	تکرار شود	non rep
قاشق چایخوری (همیشه عبارت 5mL	tsp (کاربرد ندارد)	چشم راست	OD
ذکر شود)		چشم چپ	OS, OL
واحد (همیشه کلمهٔ واحد نوشته شود)	U		OTC
واژینال	vag	هر دو چشم	OU
یک، دو، سه، چهار و ...	i, ii, iii, iv, ...	بعد	p
درام (واحد مایعات = 3/7mL)	ʒ (کاربرد ندارد)	بعد از غذا	pc
اونس (واحد مایعات = 29/6mL)	℥ (کاربرد ندارد)		

همچنین خطا در دوز یا زمان تجویز دارو و تجویز داروهایی که برای موقعیت خاص نامناسب باشند، است.

حذف‌شدن اطلاعات

خطاهای حذف در دستورات دارویی بیمارستانی شایع هستند که از جمله می‌توان به دستورهای ["resume pre-op meds"همان داروهای قبل از عمل مصرف شود] و فرض می‌شود که دستور داروهای مصرفی قبل از عمل [pre-op meds] به‌صورت کامل و دقیق ثبت شده‌اند و در دسترس قرار دارند یا این که "Continue present IV fluids" مایعات وریدی کنونی ادامه پیدا کند، و دقیقاً اشاره نمی‌شود که کدام مایعات، در چه حجمی و در طول چه مدت زمانی تزریق شوند، یا این که "Continue eye drops" [همان قطره‌های چشمی استفاده شود]، که عبارت کدام چشم، همین طور کدام قطره، غلظت و تعداد دفعات مصرف از قلم افتاده‌اند. در برگه‌های دستور نیز اغلب دستور قطع درمان قبلی را هنگام شروع درمان جدید فراموش می‌شود، گاهی تصریح مصرف دارو از نوع معمولی یا طولانی اثر فراموش می‌شود، قدرت دارو یا تأکید بر مصرف نوع طولانی اثر از قلم می‌افتد، یا از عبارت در صورت نیاز (prn) as needed بدون توضیح این که چه شرایطی موجب نیاز می‌شود، استفاده می‌شود.

ضعف نوشتاری نسخه

ضعف نوشتاری نسخه به‌صورت سنتی همان دست خط ناخوانا تلقی می‌شود. اگرچه، انواع دیگری از این ضعف نوشتاری نیز شایع و اغلب خطرناک‌تر هستند. یکی از مهم‌ترین آنها تفهیم یا ابهام در نقطهٔ اعشاری است. به‌عنوان مثال "۰۱" به آسانی به اشتباه می‌تواند "۱" خوانده شود و دوز مصرفی به علت خوانده نشدن نقطهٔ اعشاری به ۱۰ برابر افزایش پیدا کند. از این اشتباه خطرناک می‌توان به آسانی با قراردادن یک صفر (۰) پشت نقطهٔ اعشاری خودداری کرد. از سوی دیگر به کاربردن یک صفر غیرضروری بعد از اعشار نیز می‌تواند سبب افزایش دوز به میزان ۱۰ برابر شود. زیرا ۱.۰mg به آسانی با ۱۰mg اشتباه می‌شود، در صورتی که ۱mg به این صورت با علامت ممیز یا ویرگول "/ ،،") نوشته نمی‌شود و به‌صورت سنتی یک جایگزین برای نقطهٔ اعشار بوده است. از این نوع نوشتن باید پرهیز شود زیرا به راحتی ممیز با عدد "۱" ممکن است اشتباه شود. به همین ترتیب حرف مخفف "U" اول کلمه واحد (unit) هرگز نباید به‌کار گرفته شود زیرا ۱۰U به آسانی می‌تواند با ۱۰۰ اشتباه گرفته شود. کلمه (unit) باید همیشه کامل نوشته شود. دوز میکروگرم همیشه باید کامل نوشته شود، چون "μg" به راحتی ممکن است "mg" خوانده شود. افزایش دوز ۱۰۰۰ برابری! در دستور دارو فقط باید تعداد واحدهای دوزاژ قید شود و دوز کلی مورد نیاز نباید در صورت وجود بیشتر از یک واحد سنجش برای دوزاژ دارو ذکر شود. برای مثال: دستور یک آمپول فوروزماید، غلط است زیرا فوروزماید به‌صورت آمپول‌های ۲۰، ۴۰ و یا ۱۰۰ میلی‌گرمی وجود دارد. حروف اختصاری "OD" فقط باید به مفهوم "چشم راست" استفاده شود، این عبارت قبلاً برای اشاره به مفهوم "هر روز" استفاده و سبب عدم استفاده مناسب داروهای چشمی شده است. همین طور "Q.D" یا "QD" نباید به کار رود زیرا اغلب به‌صورت "QID" خوانده می‌شود که مفهوم روزانه ۴ دوز به جای ۱ دوز را می‌رساند. معادل و مخفف‌هایی مثل ASA برای آسپیرین، 5-ASA برای ۵ ـ آمینوسالیسیلیک اسید، 6MP (۶ ـ مرکاپتوپورین) و ... نباید به‌کار روند و حتماً باید نام دارو به‌طور کامل قید شود. دست‌خط ناواضح می‌تواند در صورت وجود داشتن داروهایی با نام مشابه امّا اثرات کاملاً متفاوت، مرگبار باشد. به مثال‌های زیر توجه کنید: acetazolamide و acetohexamide، metolazone, methotrexate. در این شرایط بهترین راه برای جلوگیری از این گونه خطاها تصریح اندیکاسیون دارو در قسمت بدنهٔ نسخه است: مانند acetazolamide for glaucoma.

تجویز داروی غیرمناسب

تجویز داروی غیرمناسب برای بیمار خاص، از عدم درک منع مصرف دارو ناشی از سایر بیماری‌های کنونی بیمار، عدم کسب اطلاعات در مورد داروهایی که در حال حاضر بیمار مصرف می‌کند (از جمله داروهای OTC بدون نسخه) یا عدم آگاهی از ناسازگاری‌های فیزیکوشیمیایی احتمالی بین داروهایی که ممکن است با یکدیگر واکنش داشته باشند، ناشی می‌شود. موارد منع مصرف داروها در شرایط وجود سایر بیماری‌ها یا مسائل فارماکوکینتیک در قسمت بحث داروها در هر فصل توضیح داده شده‌اند. بسته‌بندی کارخانه اغلب حاوی چنین اطلاعاتی است. برخی از تداخلات دارویی مهم در فصل ۶۶ این کتاب و نیز در بروشور داخل پاکت داروها معمولاً وجود دارد.

ناسازگاری‌های فیزیکوشیمیایی وقتی که کاربرد تزریقی دارو مد نظر باشد، بسیار حائز اهمیت است. برای مثال، برخی فراورده‌های خاص انسولین نباید با چیزی ترکیب شوند. به

اهمیت ترتیب تجویز همزمان ضداسیدها یا محصولات حاوی محتوای فلزی بالا می‌توانند با جذب بسیاری از داروها در روده، مانند تتراسیکلین‌ها تداخل کنند. ضمایم داخل بسته‌بندی دارو و کتابچهٔ دستی داروهای تزریقی منابع خوبی برای آگاهی از این گونه اطلاعات هستند.

تجویز الکترونیکی

تجویز الکتریکی نسخه هم‌اکنون در ایالات متحده آمریکا در حال اجرا است. کنگره‌هایی که در راستای قانونی سازی این فرآیند اقدام می‌کنند، آغازگر این اقدام بودند. تجویز الکترونیکی یک جریان الکترونیکی از اطلاعات را بین فرد تجویزکننده، فرد واسط، داروخانه و طراح درمانی برقرار می‌کند. طرح درمانی می‌تواند اطلاعاتی را در زمینه نوع دارو، کیفیت آن، فرمول، فواید، هزینه‌ها و گاهی تاریخچه داروها فراهم می‌کند. پزشک تجویزکننده، دارویی را انتخاب کرده، اشکال دارویی، کمیت و راهنمایی‌های مورد نظر برای مصرف را تجویز و به داروخانه یعنی جایی که اطلاعات زمینه‌ای مناسب در مورد دارو وجود دارد، ارسال می‌کند. داروساز دستور تجویز را مرور نموده و در صورت مناسب بودن، نسخه را تهیه می‌کند.

فرد تجویزکننده نسخه (پزشک) می‌تواند پیش از تصمیم‌گیری برای تجویز اطلاعاتی را در زمینه تداخل دارو یا هزینه درمان به‌عنوان بخشی از طرح درمانی به دست آورد. تجویز پزشک بایستی واضح و بدون‌خطا باشد اما به هر حال در نگارش نام داروها از لیست‌های داروهای جدیدتر ممکن است با خطاهایی روبرو شود. وابستگی و سوء مصرف نسبت به دارو نیز بایستی مشخص شود. مدت زمان فرآیند نسخه‌نویسی و تهیه نسخه بایستی به کمترین زمان ممکن برسد و بیمار به محض رسیدن به داروخانه نسخه خود را دریافت کند.

سازمان اجرایی تجویز دارو، قانون تجویز الکترونیکی دارو را به‌صورت آزمایشی به اجرا گذاشته است. در حال حاضر تنها پزشکان خاصی اجازه تجویز الکترونیکی دارو را دارند و برای ثبت و مشخص شدن این پزشکان از آنها اثر انگشت و اسکن قرنیه گرفته شده و به هر کدام یک کد کاربری داده شده است که هدف از این کار نیز پیشگیری از خطاهای احتمالی است. در حال حاضر داروسازان نیز می‌توانند از طریق فرم‌های خاص تأیید شده‌ای نسخه را آماده کنند (سیستم کنترل داروهای مورد سوءمصرف).

پذیرش[1] توسط بیمار

پذیرش (گاهی تبعیت[2] هم گفته می‌شود) معیاری از میزان انجام دستورات درمانی از سوی بیمار است. چهار نوع عدم پذیرش می‌تواند منجر به عدم استفادهٔ مناسب از نسخه بشود:

۱. بیمار دارو را نمی‌خرد. برخی مطالعات حاکی از آن هستند که حدود یک سوم از بیماران هرگز نسخه‌هایشان را تهیه نمی‌کنند. بعضی بیماران بدون تهیه داروهای مورد نیاز زمان پس از ترخیص، بیمارستان را ترک می‌کنند، عده‌ای دیگر پس از ترخیص داروهایی را که قبل از بستری‌شدن استفاده می‌کردند، کنار می‌گذارند و برخی بیماران نیز از عهدهٔ هزینهٔ نسخه خود بر نمی‌آیند.

۲. برخی بیماران نمی‌توانند داروهای نسخه را مطابق دستورالعمل مصرف کنند. عواملی از قبیل، دوزاژ اشتباه، تعداد دفعات تصحیح شدهٔ اشتباه، زمان‌بندی یا فواصل زمانی اشتباه، اشتباه در شیوه یا روش مصرف، یا استفاده از یک دارو با یک هدف غلط، در این خصوص مؤثرند و اغلب از عدم ارتباط کافی و مناسب بین بیمار، پزشک و داروساز، ناشی می‌شوند.

۳. بیمار قبل از اتمام دورهٔ مصرف دارو، آن را خودسرانه قطع می‌کند. به‌عنوان مثال به اشتباه فکر کند که چون محتویات ظرف دارو تمام شده، یا علائم بیماری بهبود پیدا کرده دیگر نیازی به مصرف دارو وجود ندارد.

۴. بیمار (یا فرد دیگر) به‌طرز نامناسبی از دارو استفاده می‌کند. برای مثال ممکن است بیمار به هر دلیلی از داروی دیگران استفاده کند یا بالعکس.

عوامل زیادی می‌توانند سبب عدم اجرای صحیح نسخه از سوی بیمار شوند. در برخی از بیماری‌های بدون علامت (مثل فشارخون)، بیماران مبتلا به این بیماری چون هیچ علامتی ندارد که یادآور مصرف دارو باشد، گاهی فراموش می‌کنند که داروی خود را مصرف کنند. بیمارانی که علائم دردناک دارند مانند آرتریت ممکن است به امید پیداکردن داروی بهتر برای فرار از درد، مرتب داروی خود را تغییر دهند. ویژگی‌های خود درمان نیز می‌تواند سبب محدودیت اجرای آن شود. احتمال رعایت دوزاژ یک بار در روز بسیار بیشتر از دوزاژ ۴ بار در روز است. عوامل مختلفی در خود بیمار نیز بر رعایت نسخه مؤثر است. احتمال انجام صحیح دستورات دارویی توسط افراد متأهل نسبت به افراد

1- Compliance
2- Adherance

مجرد هم سن بیمار بیشتر است. بسته‌بندی دارو نیز در این زمینه اهمیت دارد. برای مثال افراد سالخورده مبتلا به دردهای آرتریتی (مفصلی) اغلب در بازکردن در جعبهٔ داروی خود مشکل دارند. فقدان سیستم حمل و نقل مناسب یا عقاید شخصی و اجتماعی مختلف هم از موانع موجود در سر راه اجرای صحیح دستورات دارویی هستند.

راهکارهایی برای بهبود پیروی بیمار از دستورات دارویی وجود دارند، که از این جمله می‌توان به افزایش ارتباط بین بیمار و اعضای تیم درمانی، ارزیابی وضعیت شخصی، اجتماعی و اقتصادی (که اغلب انعکاسی از شیوهٔ زندگی بیمار هستند)، ارائه روش روزمره برای تجویز دارو (برای مثال سر وعده‌های غذایی اگر بیمار به‌طور معمول وعده‌های غذایی را رعایت می‌کند)، طراحی سیستم‌هایی که در یادآوری مصرف دارو کمک می‌کنند (برای مثال استفاده از ظروفی که دوزهای دارو را به‌صورت هفتگی از هم مجزا کرده‌اند، یا ساعت‌های زنگ‌دار که مصرف دارو را به بیمار یادآوری می‌کنند) و یا نوشتن نامه برای تجدید نسخه از سوی داروساز برای بیمارانی که به‌صورت مزمن (طولانی مدت) دارویی را مصرف می‌کنند، اشاره نمود. برای بیماری که احتمال می‌رود به علت برخوردن به یک مشکل هنگام مصرف دارو، آن را قطع بکند، باید دستورات لازم در مورد چگونگی پایش و توضیحات لازم در مورد اثرات دارو داده شود. پیروی از دستورات دارویی را می‌توان با شرکت‌دادن فعال بیمار در درمان خود بهبود بخشید.

موارد قانونی (ایالات متحده)

دولت ایالات متحده دو دسته دارو را به رسمیت می‌شناسد: ۱) داروهای بدون نیاز به نسخه (OTC) و ۲) داروهایی که فروش آنها نیازمند نسخه تجویزگر صلاحیت‌دار (فقط Rx) است. داروهای OTC آنهایی هستند که می‌توان آنها را به‌طور ایمن برای بهبود برخی شرایط فردی به کار برد. روی این داروها برچسب‌های مناسب برای درک شیوهٔ مصرف وجود دارد (به فصل ۶۳ را ببینید). نیمی از دوز مصرفی دارو در ایالات متحده جزء این دسته داروها است.

پزشکان، دندان‌پزشکان، متخصصان درمان بیماری‌های[1] پا، دامپزشکان ـ و در برخی ایالات داروسازان، پرستاران، دستیاران پزشک و بینایی‌سنج‌ها ـ اجازهٔ تجویز داروهای خطرناک (آنهایی که طبق قوانین فدرال روی آنها عبارت فروش فقط با نسخه[2] قید شده است، را براساس تشخیص و تخصص درمانی خود دارند.

(کادر چه کسی مجاز به تجویز است؟ را ببینید). داروسازان مجاز به پیچیدن نسخه‌های مناسب و منطقی طبق دستور پزشک مربوطه هستند. پرستاران نیز مجازند که بر طبق دستور پزشک معالج دارو را برای مصرف به بیمار بدهند.

به دلیل تعدد پرداخت‌کننده‌های شخص ثالث (بیمه‌گران سلامتی) و مدعیان Medicaid و Medicare، روش فرآورهٔ الکترونیک نسخه‌ها (نسخه الکترونیکی)، ضروری شده است. (اطلاعات بیشتر راجع به نسخه الکترونیکی را می‌توان در آدرس http://www.cms.hhs.gov/eprescribing یافت شود) برای انتقال نسخه الکترونیکی استاندارد شده و صدور صورتحساب، مراکز Medicaid و Medicare (CMS) قوانینی را منتشر کردند که براساس آن نیاز است تمام فراهم‌کنندگان مراقبت سلامتی ایالات متحده باید یک شمارهٔ تعیین هویت فراهم‌کننده ملی (NPI) داشته باشند. این قانون در سال ۲۰۰۸ مؤثر بوده است. این تشخیص هویت ۱۰ رقمی توسط طرح ملی و سیستم تعیین هویت فراهم‌کننده (NPPES) در https://NPPES.cms.hhs.gov منتشر می‌شود. هدف NPI تشخیص هویت همهٔ معاملات مراقبت سلامتی (و هزینه‌های همراه) که به وسیله پزشک خاص تحمیل شده، با یک شماره ساده است.

علاوه بر شمارهٔ تشخیص هویت انحصاری فراهم‌کننده مراقبت سلامتی، برخی ایالات لازم می‌دانند نسخه‌ها برای مواد کنترل شده در فرم‌های نسخه ایمنی مقاوم به دستکاری نوشته شود. هدف از وضع این قانون، جلوگیری از جعل اسناد و محکم‌کردن کنترل فرم‌های دستور تجویز است.

مفهوم فرم نسخه «ایمن» توسط دولت فدرال در سال ۲۰۰۸ به تمام نسخه‌های نوشته شده برای بیماران Medicaid گسترش یافت اگر داروساز قرار است در مورد سرویس تجویز پاسخگو باشد، هر نسخه برای بیماران Medicaid باید روی فرم ایمنی نوشته شود. همین طور، استفاده از فرم‌های نسخه سه‌تایی حذف شده و با سیستم انتقال الکترونیک اینترنتی که به موجب آن دستورات برای نسخه‌های جدول II و جدول III به شرکتی منتقل می‌شوند که به‌عنوان رازدار برای این معاملات عمل می‌کنند، منتقل می‌شود. در کالیفرنیا، این برنامه CURES نامیده می‌شود (سیستم بررسی و ارزیابی استفاده از مواد کنترل شده). اطلاعات اضافی درباره CURES را می‌توان است در http://oag.ca.gov/bne/trips.php یافت نمود.

تجویز داروها از سوی سازمان FDA[3] ایالات متحده که در

1- Podiatrist 2- RX only
3- Food and Drug Administration

چه کسی مجاز به تجویز است؟

به‌طور مرسوم حق تجویز نسخه برای پزشک، دندان‌پزشک، متخصص امراض پا یا دامپزشکان می‌باشد. در حال حاضر تجویز نسخه در تعدادی از ایالات مختلف و در درجات مختلف ـ توسط افراد دیگری مانند داروسازان، دستیاران پزشک، پرستاران و متخصصین بینایی‌سنجی (ادامه را ببینید) هم انجام می‌شود. در آینده درمانگران فیزیکی ممکن است مجوز لازم جهت تجویز دارو را کسب کنند. تأسیس سازمان‌های مراقبت‌های بهداشتی بزرگ این حرکت قدرتمند را تقویت کرده است، زیرا این حرکت‌ها راه را به میزان بسیار زیادی برای کاهش هزینه‌های این بدنه‌های عظیم اقتصادی هموار می‌کنند.

سازمان‌های اولیهٔ کنترل‌کنندهٔ حق تجویز در ایالات متحده، بوردهای ایالتی هستند که تحت اختیارات واگذار شده به آنها توسط قوانین ایالتی این کار را انجام می‌دهند. همان طور که در جدول ۲-۶۵ آمده است بسیاری از بوردهای ایالتی تلاش می‌کنند تا حق تجویز را در درجهٔ اول برای پزشک محفوظ نگهدارند و بقیه افراد مرتبط، این عمل را فقط تحت نظارت پزشک و بر مبنای یک پروتوکل خاص بتوانند انجام دهند. در ایالت کالیفرنیا این پروتوکل الزاماً شامل اظهارنامه آموزشی، مدارک مورد نیاز برای اثبات نظارت و هماهنگی با پزشک می‌باشد و حتماً موارد ارجاعی، محدودیت‌های لیست داروها که ممکن است تجویز شوند (مانند با توجه به دستور نامهٔ موجود) و روش ارزیابی توسط پزشک ناظر نیز باید مشخص شوند. پروتوکل باید حتماً به‌صورت کتبی نوشته و به‌صورت دوره‌ای به روز شود.

قانونی که در ادامه می‌آید شرایط را برای تجویزکنندگان توسط افرادی که پزشک نبوده و در ایالت‌های مختلف (تاکنون) فراهم می‌کند در تقریباً تمام ایالات تجویزکنندگان پرستار (NPs) و دستیاران پزشک (DAs) ممکن است با یا بدون کمک سوپروایزر تجویز کنند که این قانون وابسته به ایالت است. برای مثال اپتومترسیت‌ها می‌توانند یک سری داروی خاص را برای برخی اختلالات چشمی تجویز کنند.

داروسازان می‌توانند تجویز را در سه ایالات انجام دهند. مونتانا، نیومکزیکو و کارولینای شمالی این ایالت‌ها هستند. همچنین ممکن است این دستیاران در مدیریت درمان دارویی مشارکت داشته باشند (CDTM) که این عملکرد در ۴۷ ایالت به جز نیویورک، میامی، اوکلاهاما و آلاباما صدق می‌کنند و قانونی است. داروسازان ممکن است در ایالت‌های کالیفرنیا ماساچوست، مونتانا، نیومکزیکو، کارولینای شمالی، داکوتای شمالی و واشنگتن در مورد داروهای مورد سوءمصرف و تحت کنترل بتوانند تجویزهای را داشته باشند.

قوانین ایالت مکزیکو مجوزهای را به فیزیولوژیست‌ها جهت تجویز دارو، البته با آموزش‌های پیشرفته، داده است.

فصل ۱ بررسی شد، مورد مطالعات قرار می‌گیرد. تأییدیه قانونی دولت فدرال همانند برگه ضمیمه داخل جعبهٔ دارو، جزء ملزومات تمام داروهای نسخه‌ای است. ضمیمه داخل جعبه حاوی یک بروشور حاوی اندیکاسیون‌ها، موارد منع مصرف، هشدارها و دوزدهی دارو می‌باشد.

پزشک تجویزگر با نوشتن و امضاءکردن یک نسخه به نوعی تأیید می‌کند که چه کسی مجاز است داروهای تجویزی را خریداری کند. دکتر داروساز هم می‌تواند این داروها را برحسب تخصص پزشک تجویزگر به فروش برساند. بنابراین **نسخه دارویی** اصولاً سه جنبه را پوشش می‌دهد: دستور دارویی پزشک در برگهٔ دارویی بیمار، دستور نوشته شده‌ای که داروساز برای پیچیدن نسخه به آن رجوع می‌کند و ظرف حاوی دارو که برچسب مربوطه روی آن زده شده است.

دولت فدرال وظیفهٔ کنترل، برچسب‌زنی و توزیع داروها و افراد قانونی ایالتی وظیفهٔ نظارت بر تجویز هر دارو فقط از سوی پزشکان متخصص مربوطه (باتوجه به بورد قبول‌شده در امتحانات پزشکی) را بر عهده دارند، ممکن است لازم باشد پزشکان پس از قبولی در امتحانات و پرداخت شهریه ـ و نیز رعایت موارد برخی تخصص‌ها در برخی ایالت‌ها، جهت تجدید مجوز حرفه‌ای مانند دوره‌های بازآموزی نیز اقدام کنند. در صورت تأمین شدن این موارد، پزشک مجاز به ارائه نسخ دارویی خواهد بود.

دولت‌های ایالتی و دولت فدرال می‌توانند براساس پتانسیل دارو سوءمصرف، قوانین و محدودیت‌های خاصی نیز برای فروش آنها قائل شوند (جدول ۲-۶۵). از چنین داروهایی می‌توان اپیوئیدها، داروهای توهم‌زا، محرک‌ها، داروهای ضدافسردگی و استروئیدهای آنابولیزان را نام برد. برای تجویز این داروها شرایط خاصی مورد نیاز است. پزشکان و عرضه‌کننده‌های دارو باید در

جدول ۲-۶۵ طبقه‌بندی داروهای تحت کنترل (برای مطالعه مثال‌ها پوشش داخل جلد کتاب را مشاهده کنید

گروه دارویی	قابلیت سوءمصرف	سایر ملاحظات
I	بالا	فاقد قابلیت مصرف در درمان پزشکی، عدم وجود ایمنی به عنوان یک دارو
II	بالا	به‌عنوان داروهای رایج در پزشکی استفاده می‌شوند وابستگی روانی یا فیزیکی محتمل است.
III	کمتر از I یا II	به‌عنوان داروهای رایج در پزشکی استفاده می‌شوند.
		احتمال وابستگی فیزیکی متوسط یا پایین است و احتمال وابستگی روانی زیاد است.
IV	کمتر از III	به‌عنوان داروهای رایج در پزشکی استفاده می‌شوند. احتمال وابستگی کم است.
V	کمتر از IV	به‌عنوان داروهای رایج در پزشکی استفاده می‌شوند. وابستگی محدود ممکن است.

تصویب نامهٔ کنترل[1] دارو عضو شوند. دایرهٔ اجرائیات دارو (DEA)[2] بدون پرداخت هزینه شمارهٔ عضویت شخصی را دریافت کرده و تمام داروهای تجویز شده، توزیع شده تحت کنترل را ثبت می‌کند. هر زمان که داروی تحت کنترلی تجویز می‌شود، باید شماره DEA معتبر نیز در نسخه درج شود.

تجدید تجویز نسخهٔ داروهایی که پتانسیل بالایی برای ایجاد سوءمصرف دارند (گروه دارویی II) مجاز نیست. به هر حال، نسخه‌های متعدد برای همان دارو ممکن است با آموزش‌های برای باطل‌کردن قبل از یک تاریخ معین و تا کلاً ۹۰ روز نوشته شود. در آینده، درمانگرهای فیزیکی ممکن است اجازه تجویز داروهای مرتبط با کارشان را به دست آورند. تجویز مجدد داروهای گروه III، IV و V مانعی ندارد. اما این تجدید نسخه تا حداکثر ۵ مرتبه مجاز است، و در هیچ موردی پس از گذشت ۶ ماه از تاریخ نوشته‌شدن نسخه، امکان تجدید وجود ندارد. تجویز داروهای گروه II به‌صورت تلفنی امکان‌پذیر نیست و در برخی ایالات یک بخش مخصوص در داخل نسخه باید توسط ایالت تأیید شود.

این گونه قوانین محدودکنندهٔ نسخه‌ها به منظور کاهش مصرف داروهایی با قابلیت سؤاستفاده در نزد مردم وضع شده‌اند. متأسفانه مشکلات ناشی از این گونه قوانین و نیز ترس بی‌مورد خود پزشکان از خطر سوءمصرف و عادت به این گونه داروها ـ سبب عدم درمان مناسب بیماران نزدیک به مرگ می‌شود و به‌خصوص این مساله در مورد بچه‌ها و بیماران سالخورده سرطانی مشاهده شده است. هیچ بهانه‌ای برای درمان نامناسب و ناکافی درد در بیماران قطع امید شده پذیرفته نیست و نه تنها مسأله‌سوء استفاده در این مورد عذری کاملاً مردود است و حتی در بیماران تحت درمان با این داروها نیز واقعاً ناشایع است (فصل ۳۱ را ببینید).

در برخی ایالت‌ها این گونه استفاده‌های ناکافی و نامناسب از داروهای ضددرد در درمان بیماری‌های مزمن و بیماران مراحل انتهایی زندگی تعیین شده است. به‌عنوان مثال در کالیفرنیا قانونی با عنوان "درمان دردهای غیر قابل تحمل" برای حل معضلات تجدید نسخهٔ اپیوئیدها وضع شده است. با نظارت این مصوبه، با در دست داشتن یک کپی از دستور تجویز شده یا فرستادن کپی با فاکس، داروساز می‌تواند نسخه‌ای برای داروهای گروه II برای بیماری که تحت مراقبت آسایشگاه یا مراکز مراقبتی مجرب است یا در مواردی که انتظار می‌رود که بیمار بیشتر از ۶ ماه زنده نخواهد ماند، تهیه کند. امضای ثانویه تجهیزگر (توسط فاکس) گرفته می‌شود. کلمهٔ معافیت با شمارهٔ کد هماهنگی آن، روی نسخه‌های معمولی نوشته می‌شود و به این صورت دسترسی به دارو برای بیمار نزدیک به مراحل آخر حیات آسان‌تر می‌شود.

کاربردهای مشخص شده و نشدهٔ داروها

در ایالات متحده، FDA دارو را فقط برای یک سری مصارف خاص که توسط کارخانه پیشنهاد شده و در فرم تقاضای تأیید داروی جدید ارائه شده باشد (فصل ۱ را ببینید) تأیید می‌کند. این مصارف تأیید شده یا اندیکاسیون‌ها در داخل برگهٔ راهنمای دارو در بسته‌بندی دارو قرار می‌گیرد. به دلایل مختلف، اندیکاسیون‌های داخل این برگه‌ها تمام شرایطی که دارو می‌تواند در آنها مفید واقع شود، را شامل نمی‌شوند. بنابراین پزشک می‌تواند که یک دارو را برای یک سری شرایط بالینی دیگر که تأیید نشده‌اند (در برگه‌های راهنما تشریح نشده‌اند)، براساس شواهد علمی موجود یا حتی از روی اجبار (نبودن راه حل‌های دیگر) تجویز کند و در این مورد قوانین دولت فدرال هیچ‌گونه

1- Controlled drug act
2- Drug enforcement agency

محدودیتی برای این گونه تجویزها قائل نمی‌شود*.

حتی اگر دارو سبب آسیب به بیمار شود، تجویز یک دارو برای منظور تأییدنشده به خودی خود معالجه غلط (سهل‌انگاری حرفه‌ای) تلقی نمی‌شود. در چنین مواقعی دادگاه می‌تواند موارد مصرف موجود در برگهٔ راهنمای دارو را یک لیست کامل از کاربردهای استفادهٔ مطمئن از دارو تلقی کند، مگر این که پزشک بتواند سایر کاربردها را نیز با شهادت افراد صلاحیت‌دار و ثابت کند.

ابقای ایمنی دارو

آژانس‌های مقررات دارویی دولتی مسئولیت پایش ایمنی دارو را بر عهده دارند. در ایالات متحده آمریکا، برنامه FDA-Sponsored Med watch، اطلاعاتی را دربارهٔ ایمنی و اثرات جانبی دارویی (ADEs) با گزارش‌دهی اجباری از سوی تولیدکنندگان دارو و گزارش‌دهی داوطلبانه از سوی پزشکان مراقبت سلامتی جمع‌آوری می‌نماید. پزشکان ممکن است گزارش‌هایی را در مورد اثر جانبی دارو (یا وسیلهٔ پزشکی) که مشکوک باشد با استفاده از یک فرم ساده که از سایت http://www.fda.gov/medwatch/index/html به دست می‌آید، ارائه نمایند. انتظار می‌رود FDA از این اطلاعات برای تعیین میزان عوارض جانبی استفاده نماید. واضح نیست که FDA آیا منابع کافی برای انجام این تعهد در اختیار دارد یا نه ولی آنها این قدرت را دارند که اگر لازم بدانند، مقررات بیشتری اعمال نمایند. برنامه گزارش‌دهی واکسن هم به همین ترتیب در جریان است که ایمنی واکسن‌ها را پایش می‌کند. سایت FDA را می‌توان در پایگاه http://www.fda.gov/default.htm مشاهده نمود.

همچنین FDA برای داروهایی که خطر خاصی دارند، نیاز به داشتن برچسب در این مورد را الزامی نموده است. نسخه پیچ‌هایی برای داروها مورد نیاز هستند که وقتی دارو به بیماران تحویل داده می‌شوند، «راهنمایی‌های پزشکی» را ارائه نمایند. این راهنمایی‌ها توسط تولیدکنندگان داروها فراهم شده است. همچنین، داروسازها اغلب مواردی برای آموزش بیماران فراهم می‌کنند که دارو، مورد استفاده آن، عوارض جانبی، شرایط نگهداری، طرق مصرف، چکار کنند اگر یک دوز فراموش شد، نیاز بالقوه برای ادامه درمان، را تشریح می‌نماید.

عوامل اجتماعی ـ اقتصادی

تجویز داروهای ژنریک

نوشتن نسخه براساس نام ژنریک، دست داروساز را برای انتخاب محصول دارویی خاص مناسب حال بیمار (وضعیت اقتصادی او) و طبق نسخه را باز می‌گذارد و سبب صرفه‌جویی در هزینه می‌شود. به عنوان مثال والیوم[1] نام عمومی داروی آرام‌بخش تولید شده در کارخانه La Roche است. نام ژنریک (عمومی غیراختصاصی در نظر گرفته شده برای همین مادهٔ شیمیایی از سوی مرجع نام‌گذاری ایالات متحده (USAN)[2] و تأیید شده از سوی FDA، دیازپام[3] است. تمام محصولات دارویی دیازپام در آمریکا دارای استاندارد دارویی وضع شده در کتاب دستور داروسازی ایالات متحده[4] است. اما تنوع در کارخانه‌های سازنده و قیمت‌ها زیاد است. برای برخی داروهای پر مصرف، تفاوت قیمت بین محصول دارای نام تجاری و محصولات ژنریک از ۲۰ تا بیش از ۱۰۰ برابر است.

در بیشتر ایالت‌ها و در بیشتر بیمارستان‌ها داروسازان مجازند حتی در صورت نوشته‌شدن یک نام اختصاصی در نسخه، محصول ژنریک معادل آن را به بیمار بدهند. اگر داروی تولید شده توسط شرکت خاصی مد نظر پزشک باشد، در دستورالعمل باید عبارت "حتماً همین محصول پیچیده شود" یا عبارتی مشابه این نوشته شود. برخی برنامه‌های بهداشتی که دارای یارانه دولتی و بسیاری از پرداخت‌کنندگان بیمه‌های شخص ثالث شرط می‌کنند که حتماً ارزان‌ترین محصول معادل فرآوردهٔ ژنریک موجود در لیست داروها (جایگزینی ژنریک) پیچیده شود. به هر حال اصول انتخاب دارو از سوی داروسازان خصوصی، اجازهٔ جایگزین‌کردن داروی مورد استفاده در این درمان با دیگری (جایگزینی دارویی) را نمی‌دهد. برای مثال بدون اجازهٔ پزشک ارائه تری‌کلرمتیازید به جای هیدروکلروتیازید حتی با وجود یکسان بودن از لحاظ فارماکوکینتیک دارویی مجاز نیست. داروسازان شاغل در سازمان‌های بهداشتی غیرخصوصی سیاست‌های متفاوتی را دنبال می‌کنند؛ (قسمت زیر را ببینید).

نباید فرض شود که هر محصول دارویی ژنریک می‌تواند همان رضایت‌بخشی محصول تجاری را داشته باشد، گرچه که بیشتر محصولات ژنریک رضایت‌بخش هستند. فراهمی‌زیستی - جذب مؤثر محصول دارویی ـ محصولات کارخانجات مختلف و

---

* به محض اینکه دارویی برای فروش مورد تأیید قرار گرفت، یک پزشک ممکن است آن را برای مصارفی یا برای در رژیم‌های درمانی یا جمعیت بیمارانی که در کاربرد مورد تأیید، قرار ندارند، تجویز کند. چنین مصارف «تأیید نشده» یا به‌طور دقیقتر «دسته‌بندی نشده» ممکن است در شرایط واقعی مناسب و منطقی باشد و در حقیقت، بازتابی از روش‌های درمان دارویی باشد که به‌طور گسترده در متون پزشکی؛ FDA Drug Bull 1982; 12:4 گزارش شده‌اند.

1- Vallium
2- United states adopted names
3- Diazepam
4- United states pharmacopeia

هزینه تجویز

طی دهه‌های اخیر، هزینه تجویز داروها به نحو چشمگیری افزایش یافته است. هزینه یک نسخه به‌طور میانگین در ایالات متحده بالغ بر ۵۵ دلار در سال ۲۰۰۴ بوده است. این هزینه در سال ۲۰۰۶ به ۷۵ دلار افزایش یافته است. این هزینه در ایالت کالیفرنیا بالغ بر بیش از ۸۰ دلار بوده است (محصولات ژنریک حدود (۷)۴۰ دلار و محصولات با نام دسته دارویی بیش از ۱۴۰ دلار). تکنولوژی‌های جدید، هزینه بازاریابی و ... باعث چنین افزایشی شده است. سود واقعی این صنعت ۱۵-۱۰٪ است در حالی که آمار ثبت شده، سود ۳٪ را نشان می‌دهد. هزینه بیمار برای بسیاری از داروهای جدید نظیر استاتین‌ها بیش از ۱۰۰۰ دلار به ازای هر سال خواهد بود. هزینه بعضی آنتی‌بیوتیک‌های درمانی (مانند MABs) بیش از ۱۰ هزار دلار سالانه است. تمایل بر آن است که بسیاری از خدمات درمانی تحت پوشش‌های بیمه قرار گیرند حال آنکه در واقع بسیاری از داروهای تجویز شده اینگونه نیستند.

به علت فشار افکار عمومی و سیاسی، کنگره در سال ۲۰۰۳، برنامه بخش D مراقبت‌های پزشکی را بنیان‌گذاری نمود. این برنامه، بعضی از کمپانی‌های بیمه خصوصی را موظف می‌کرد تا از هزینه درمانی بعضی از افراد واجد شرایط، حمایت کنند. متأسفانه، بعضی پیچیدگی‌ها در تعیین شرایط منجر به سردرگمی شرکت‌های بیمه و عدم پوشش بیمه‌ای مناسب این افراد گردید و گره هزینه بالای درمانی گشوده نشد، اگرچه این شرایط در حال تغییر هستند.

هزینه بالای درمانی، بسیاری از مصرف‌کنندگان را به جستجو جهت مواد جایگزین وادار کرده است. از آنجایی که بیشتر دولت‌های دیگر مانند دولت کانادا در کنترل قیمت فرآورده‌های درمانی بهتر عمل کرده است، مشابه آنها در کشورهای دیگر ارزان‌تر از ایالات متحده می‌باشد. این امر باعث شده تا بسیاری از شهروندان آمریکایی، داروهای مورد نیاز جهت بیش از ۳ ماه خود را، ۵۰ درصد ارزان‌تر تهیه نمایند، هر چند هیچگونه اطمینانی از کارآیی این دارو و عملکرد صحیح آنها و زمان دقیق رهایش آنها وجود ندارد. یک ارتباطی بین دکتر ـ داروساز و بیمار وجود داشته که کنترل دارو را تأمین می‌کند.

بدون برنامه سلامتی جامع، موضوع هزینه‌های دارویی تنها در مرحله بحث میان خریداران، کمپانی‌های بیمه‌ای، مراکز درمانی، HMO و داروخانه‌ها، باقی خواهد ماند. و ممکن است در بسیاری از شرکت‌ها این سیاست‌هاتحت‌تأثیر سیاست‌های اقتصادی کلان کارخانجات بزرگ قرار گیرد. تاکنون تنها سیستم کارآزموده ایالات متحده و HMO، اقدامات و گفتگوهای سازنده‌ای را در این راستا با کارخانه‌های داروسازی شروع کرده‌اند. تا زمانی که سایر ارگان‌ها نیز به طور فعال وارد این بحث نشوند، هیچ راه حل عملی برای این مشکل متصور نخواهد بود.

حتی گاهی بین همان محصولات تولید شده در فواصل مختلف در یک کارخانه با هم تفاوت دارند. در مورد تعداد بسیار کمی از داروها که اغلب شاخص درمانی پایین، یا حلالیت ضعیف و یا زیادبودن نسبت اجزاء خنثی به مواد فعال در محصول مشاهده می‌شود، محصول یک کارخانه خاص معمولاً همیشه اثر قابل اعتمادتری به دنبال خواهد داشت. در مورد بیماری‌های تهدیدکنندهٔ حیات، ضرورت و نیاز بالینی بسیار مهم‌تر از مزایای جایگزینی ژنریک است و لذا نسخه باید براساس همان چیزی که نوشته شده، ارائه شود.

در راستای تلاش برای کدگذاری اطلاعات معادل زیستی[1] (درمانی) FDA ارزیابی محصولات دارویی تأیید شده با معادل‌های درمانی با موارد تکمیلی ماهانه که اغلب با نام "کتاب نارنجی" شناخته می‌شود، را به چاپ می‌رساند. این کتاب محتوی فهرست محصولات قابل تهیه از چندین منبع را در یکی از دو گروه خود قرار می‌دهد: محصولاتی که کد آنها با حرف A شروع می‌شود معادل زیستی فرمولاسیون رفرانس استاندارد مخصوص به همان دارو هستند و سایر نسخه‌های دیگر آن محصول نیز همان کد A را می‌گیرند. محصولاتی که از لحاظ زیستی معادل تلقی نشوند کد B دریافت می‌کنند. از بین تقریباً ۸۰۰۰ محصول دارویی لیست شده، ۹۰٪ کد A را دریافت کرده‌اند. کدهای حروفی یا عددی دیگر در ادامهٔ حروف اولیه A یا B قرار گرفته و شیوهٔ مصرف تأیید شده (مثل خوراکی، تزریقی و ...) و سایر متغیرها را مشخص می‌کنند.

انتخاب‌های اجباری دارو در ایالات متحده براساس قیمت بسیار رایج است، زیرا پرداخت‌کنندگان ثالث (کمپانی‌های بیمه، سازمان‌های امور سلامت و ...). اغلب قوانین اجباری برای کاهش

1- Bioequivalence

هزینه‌ها را در دستور کار خود دارند. در خارج از محدودهٔ عمل یک سازمان بهداشتی غیرخصوصی، پزشک تجویزگر می‌تواند با نوشتن عبارت همان محصولی که قصد شده ارائه شود، مانع اعمال چنین قوانینی بشود. هر چند در چنین مواقعی بیمار باید تفاوت قیمت بین محصول تصریح شده و محصول ارزان‌تر را پرداخت کند.

در داخل بیشتر سازمان‌های بهداشتی غیرخصوصی، پزشک اغلب به جای یک داروی خاص یک گروه دارویی را پیشنهاد و داروساز نیز یکی از داروهای آن گروه را انتخاب و ارائه می‌دهد. به‌عنوان مثال، اگر پزشکی در یکی از چنین سازمان‌هایی ممتد تجویز دیورتیک تیازیدی را داشته باشد، خود داروساز به‌صورت اتوماتیک همان دیورتیک تیازیدی تصویب شده از سوی سازمان را به بیمار می‌دهد. همان طور که در پایین گفته خواهد شد، داروی منتخب در دستور کار یک سازمان بسته به مذاکرات انجام شده و تخفیف‌های ارائه شده از کارخانه‌های مختلف می‌تواند در زمان‌های مختلف متفاوت باشد.

سایر عوامل مرتبط با هزینه

داروساز خصوصی مبنای هزینه‌هایش را هزینهٔ دارو به اضافهٔ حق ارائه خدمات حرفه‌ای خودش قرار می‌دهد. هر نسخه‌ای که پیچیده می‌شود، هزینهٔ خدماتی خاص خودش را دارد. تجویز گر تعداد دفعات گرفتن دارو از روی یک نسخه را با استفاده از قوانین تجدید نسخه و تصریح کمیت دارو مشخص می‌کند. گرچه، برای داروهایی که در بیماری‌های مزمن استفاده می‌شوند، مقدار دارو که تحت پوشش بیمه قرار می‌گیرد ممکن است محدود به میزانی باشد که ظرف ۱ ماه مصرف می‌شود، تجویزگر می‌تواند با تجویز اندازه‌های استاندارد دارو (در این صورت نیازی به بسته‌بندی مجدد دارو نیست) و در مورد بیماری‌های مزمن، با نوشتن بیشترین تعداد دارویی با رعایت موازین مربوط به ایمنی، هزینه و برنامهٔ مالی بیمه یا سایر ارگان‌هایی که شخص ثالث را به مریض می‌دهند، سبب کاهش هزینه‌های بیمار می‌شوند. تجویز بهینهٔ برای کاهش هزینه‌ها اغلب نیازمند مشورت پزشک و داروساز است. به علت افزایش مداوم هزینهٔ داروها در ایالات متحده، هزینه‌های نسخ نیز در طول ۳ سال گذشته به طرز چشمگیری افزایش پیدا کرده‌اند و از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۹ تعداد نسخه‌های خریداری شده یک افزایش ۳۹ درصدی را نشان می‌دهد در حالی‌که جمعیت تنها ۹ درصد افزایش داشته است. (کادر هزینه تجویز را ببینید).

فصل

۶۶ تداخلات مهم دارویی و مکانیسم آنها

یکی از عواملی که پاسخ‌دهی به یک دارو را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد، استفادهٔ همزمان داروهای دیگر است. داروها با مکانیسم‌های زیادی روی هم برهمکنش دارند، امّا بیشتر آنها را می‌توان در برهمکنش‌های (تداخلات) فارماکوکینتیکی (جذب، توزیع، متابولیسم، دفع) فارماکودینامیکی (اثرات اضافی، سینرژیستی، آنتاگونیستی) یا ترکیبی از هر دو طبقه‌بندی قرار داد. اصول کلی فارماکوکینتیک در فصول ۳ و ۴ و اصول کلی فارماکودینامیک در فصل ۲ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

داروهای گیاهی ممکن است با یکدیگر یا با داروهای مرسوم تداخل داشته باشند. متأسفانه، داروهای گیاهی بسیار کمتر از داروهای دیگر مورد مطالعه قرار گرفته است، بنابراین، اطلاعات راجع به تداخلات آنها غیرکافی است. تداخلات فارماکودینامیکی در فصل ۶۴ تشریح شده است. تداخلات فارماکوکینتیکی که مستند شده‌اند (مانند علف چای)، در جدول ۱-۶۶ فهرست شده است.

دانستن مکانیسم تداخل داروهای معین با یکدیگر، اغلب از لحاظ بالینی مفید واقع می‌شود، زیرا این مکانیسم‌ها هم طول دورهٔ درمان و هم تصمیمات اتخاذ شده برای جلوگیری از این تداخلات را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند. در برخی تداخلات دارویی مهم دو یا تعداد بیشتری مکانیسم دخیل هستند.

■ پیش‌بینی برهمکنش‌های دارویی

موارد ذکر شده در جدول ۱-۶۶ برای تخمین قابلیت پیش‌بینی برهمکنش‌های (تداخلات) دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرند. هدف از انجام این محاسبات آن است که به سادگی تشریح کنیم که ممکن است چنین تداخلی پیش بیاید یا نیاید (تولید شتابزده دارو تغییرات بسیار زیادی در اهداف دارویی ایجاد می‌کند) بروز یک عارضه جانبی هم وابسته به عوامل موجود در بیمار و هم وابسته به فاکتورهای خاصی خاص خود دارو است. فاکتورهای بیمار شامل کلیرانس درونی، ژنتیک، جنس، بیماری‌های رایج و نوع رژیم غذایی است. فاکتورهای خاص خود دارو شامل دوز، راه تجویز، فرمولاسیون دارو و دفعات تجویز می‌باشد. مهمترین فاکتوری که خطر آسیب به بیمار را کاهش می‌دهد آگاهی پزشک از میزان و نوع تداخل‌های دارویی احتمالی داروی تجویزشده است.

مکانیسم‌های فارماکوکینتیک

جذب گوارشی داروها می‌تواند با استفادهٔ همزمان سایر داروهایی که: (۱) از سطح وسیعی از بدن قابل جذب‌شدن هستند، (۲) باند یا شلات می‌شوند، (۳) pH معده را تغییر می‌دهند، (۴) تحرک دستگاه گوارش را تغییر می‌دهند، یا (۵) روی پروتئین‌های انتقالی مانند P- گلیکوپروتئین‌ها و ناقلان آنیون ارگانیک اثر می‌گذارند تحت‌تأثیر قرار بگیرد. بین اثر روی میزان جذب و اثر روی سرعت جذب تفاوت وجود دارد. کاهش سرعت جذب یک دارو به ندرت از لحاظ بالینی مهم تلقی می‌شود، در حالی که کاهش وسعت جذب از لحاظ بالینی در صورتی که منجر به کاهش سطوح دارویی به زیر سطح درمانی شود، بسیار مهم است.

مکانیسم‌هایی که با آنها برهمکنش‌های متقابل دارویی سبب تغییر **توزیع** دارو در بدن می‌شوند عبارتند از: (۱) رقابت برای اتصال به پروتئین‌های پلاسما؛ (۲) تغییر مکان و جابجایی از مکان‌های اتصالی در بافت‌ها؛ و (۳) تغییر در سدهای (موانع) بافتی موضعی مثل مهار P- گلیکوپروتئین‌ها در سد خونی ـ مغزی. اگرچه رقابت برای اتصال به پروتئین‌های پلاسما می‌تواند سبب افزایش غلظت‌های آزاد (و در نتیجه افزایش اثر دارو) داروی جدا شده در پلاسما شود، اما این افزایش به علت افزایش جبرانی جابجاشدگی دارو موقتی خواهد بود. اهمیت بالینی جداشدگی دارو از پروتئین‌های اتصالی بسیار مورد بررسی قرار گرفته است؛ و شواهد در حال حاضر پیشنهاد می‌کنند که چنین برهمکنش‌هایی احتمالاً سبب بروز عوارض جانبی نمی‌شوند. جداشدن از مکان‌های اتصالی در بافت‌ها به‌طور گذرا

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
الکل	الکلیسم مزمن سبب القاء آنزیمی می‌شود. مسمومیت حاد ناشی از الکل سبب تمایل به مهار متابولیسم دارو (چه فرد الکلی باشد و چه نباشد) می‌شود. نارسایی شدید عملکرد کبد در اثر الکل می‌تواند سبب مهار متابولیسم داروها در کبد شود. واکنش‌های شبه دی‌سولفیرام با برخی داروها اتفاق می‌افتد. با سایر داروهای سرکوب‌کنندهٔ سیستم عصبی مرکزی، سرکوب بیشتری نسبت به حالت معمول بروز می‌کند.	**استامینوفن** [NE] موجب افزایش شکل‌گیری متابولیت‌های هپاتوتوکسیک استامینوفن می‌شود. (در الکلیسم مزمن) **آسیترتین** [P] افزایش تبدیل آسیترتین به اترتینات (تراتوژنیک) **ضدانعقادهای خوراکی** [NE] افزایش اثر هیپوپروترومبینمیک با مسمومیت حاد با الکل **سرکوب‌کننده‌های سیستم عصبی مرکزی:** [HP] سرکوب اضافی یا سینرژیک سیستم عصبی مرکزی **انسولین** [NE] مصرف حاد الکل ممکن است منجر به افزایش اثر هیپوگلیسمیک انسولین (به‌ویژه در بیماران ناشتا) بشود. داروهایی که ممکن است سبب بروز واکنش‌های شبیه دیسولفیرام بشوند. **سفالوسپورین‌ها:** [NP] واکنش‌های شبه دیسولفیرام با سفاماندول؛ سفوپرازون، سفوتتان و موکسالاکتام دیده شده است. **کلرال هیدرات:** [NP] مکانیسم آن ثابت نشده است. **دیسولفیرام:** [HP] مهار آلدهید دهیدروژناز **مترونیدازول:** [NP] مکانیسم آن ثابت نشده **سولفونیل اوره‌آز:** [NE] کلرپروپامید با بیشترین احتمال می‌تواند واکنش‌های شبه دی‌سولفیرام ایجاد کند. مصرف حاد الکل ممکن است اثر هیپوگلیسمیک را (به‌ویژه در بیماران ناشتا) افزایش دهد.
آلوپورینول	موجب مهار آنزیم‌های کبدی متابولیزه کنندهٔ داروها می‌شود (فبوکسواستات داروی دیگر که در نقرس کاربرد دارد). همچنین متابولیسم آزاتیوپرین و مرکاپتوپورین را مهار خواهد نمود.	**ضدانعقادهای خوراکی:** [NP] افزایش اثر هیپوپروترومبینمیک **آزاتیوپرین:** [P] کاهش سم‌زدایی از آزاتیوپرین موجب افزایش عوارض جانبی آن می‌شود. **مرکاپتوپورین** [P] کاهش متابولیسم مرکاپتوپورین سبب افزایش عوارض آن می‌شود.
ضداسیدها	ضداسیدها با جذب داروها در مسیر گوارش، موجب کاهش کلی میزان جذب آنها می‌شوند. ضداسیدها تمایل دارند که سرعت تخلیه معده را افزایش دادند و از اینرو تحویل داروها به مناطق جذب‌کننده در روده بسیار سریع می‌شود. برخی ضداسیدها (مانند منیزیوم - هیدروکسید به همراه آلومینیوم هیدروکسید) تا حدی موجب قلیایی‌شدن ادرار شده و از اینرو باعث تغییر ترشح ادراری داروهای حساس به pH ادرار برای دفع‌شدن می‌شوند.	**آتازاناویر:** [NP] جذب کاهش یافته آتازاناویر (برای جذب نیاز به اسید دارد) **داساتینیب** n[P]: جذب داساتینیب را کاهش می‌دهد **دیگوکسین:** [NP] کاهش جذب گوارشی دیگوکسین **آهن:** [P] کاهش جذب گوارشی آهن با ضداسیدهای محتوی کلسیم **ایندیناویر:** [NP] جذب کاهش یافته ایندیناویر (برای جذب نیاز به اسید دارد) **ایتراکونازول:** [P] کاهش جذب ایتراکونازول به علت افزایش pH (ایتراکونازول برای جذب‌شدن نیاز به اسید دارد). **کتوکونازول:** [P] کاهش جذب کتوکونازول به علت افزایش pH (این دارو برای جذب‌شدن نیاز به اسید دارد). **کینولون‌ها:** [HP] کاهش جذب گوارشی سیپروفلوکسازین، نورفلوکسازین، انوکسازین (و شاید سایر کینولون‌ها) **روسوواستاتین** [P]: جذب روسوواستاتین را کاهش می‌دهد **سالیسیلات‌ها:** [P] افزایش کلیرانس کلیوی این داروها به علت افزایش pH ادرار فقط با دوزهای بالای سالیسیلات‌ها مشاهده می‌شود.

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
		سدیم پلی‌استیرن سولفونات: [NE] به کاتیون ضداسید در روده متصل و سبب آلکالوز متابولیک می‌شود. **تتراسیکلین‌ها:** [HP] کاهش جذب گوارشی **تیروکسین:** [NP] کاهش جذب گوارشی
ضدانعقادهای خوراکی	وارفارین، آپیکسابان، دابیگاترین، ریواروکسابان القاپذیر هستند و به مهار متابولیسم با CYP2C9 حساسند. به میزان زیاد به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شوند. پاسخ به ضدانعقادها با داروهایی که سنتز یا کاتابولیسم فاکتورهای انعقادی را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند، تغییر می‌کند.	داروهایی که می‌توانند موجب افزایش اثر ضدانعقادها شوند. **استامینوفن:** [NE] اختلال در سنتز فاکتورهای انعقادی **آمیودارون:** [P] مهار متابولیسم ضدانعقاد **استروئیدهای آنابولیک:** [P] استقرار فاکتورهای انعقادی را تغییر می‌دهند. **کلرامفنیکل:** [NE] کاهش متابولیسم دی‌کومارول (همچنین شاید وارفارین) **سایمتیدین:** [HP] کاهش متابولیسم وارفارین **کلوفیبرات:** [P] مکانیسم آن ثابت نشده است. **کلوپیدوگرل:** [NP] کاهش متابولیسم وارفارین و مهار عملکرد پلاکتی. **دانازول:** [NE] اختلال در سنتز عوامل انعقادی **دکستروتیروکسین:** [P] افزایش کاتابولیسم عوامل انعقادی **افاویرنز:** [NP] کاهش متابولیسم وارفارین **دی‌سولفیرام:** [P] کاهش متابولیسم وارفارین **اریترومایسین:** [NP] شاید موجب مهار متابولیسم ضدانعقاد می‌شود. **فلوکونازول:** [P] کاهش متابولیسم وارفارین **فلوکستین:** [P] کاهش متابولیسم وارفارین **جمفیبروزیل:** [NE] مکانیسم آن اثبات نشده است. **کتوکونازول:** [P] حذف آپیکسابان، دابیگاترین و ریواروکسابان را کاهش می‌دهد. **لواستاتین:** [NP] کاهش متابولیسم وارفارین **مترونیدازول:** [P] کاهش متابولیسم وارفارین **میکونازول:** [NE] کاهش متابولیسم وارفارین **داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی:** [P] مهار عملکرد پلاکت‌ها، ناراحتی تدریجی معده، برخی از این داروها سبب افزایش پاسخ‌های با دیکلوفناک، ایبوپروفن یا ناپروکسن محتمل نیست) **پروپافنون:** [NE] شاید کاهش متابولیسم ضد انعقاد **کینیدین:** [NP] اثر اضافی هیپوپروترومبینمی **ریتوناویر:** [P] حذف آپیکسابان، دابیگاترین و ریواروکسابان را کاهش می‌دهد. **سالیسیلات‌ها:** [HP] آسپیرین سبب مهار پلاکت‌ها می‌شود اما بقیه چنین اثری ندارند، [P] دوزهای بالای آنها اثر هیپوپروترومبینمیک دارند. **سیمواستاتین:** [NP] کاهش متابولیسم وارفارین

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
		سولفین پیرازون: [NE] مهار متابولیسم وارفارین **سولفونامیدها:** [NE] مهار متابولیسم وارفارین **هورمون‌های تیروئیدی:** [P] افزایش کاتابولیسم فاکتورهای انعقادی **تریمتوپریم ـ سولفامتوکسازول:** [P] مهار متابولیسم وارفارین **وراپامیل:** [P] کاهش حذف آپیکسابان، دابیگاترین و ریواروکسابان **وری‌کونازول:** [NP] کاهش متابولیسم وارفارین همچنین الکل؛ آلوپورینول را ملاحظه کنید. داروهایی که اثر ضدانعقادها را کاهش می‌دهند **آمینوگلوتتیمیدها:** [P] القاء آنزیم **باربیتورات‌ها:** [P] القاء آنزیم **بوسنتان:** [P] افزایش متابولیسم ضد انعقادها **کاربامازپین:** [P] القاء آنزیم **کلستیرامین:** [P] القاء آنزیم **گلوتتیمید:** [P] القاء آنزیم **نفسیلین:** [NE] القاء آنزیم **فنی‌توئین:** [NE] القاء آنزیم اثر ضدانعقاد ممکن است در شروع درمان با فنی‌توئین به علت جداشدگی اتصال به پروتئین وارفارین افزایش پیدا کند. **پیریمیدون:** [P] القاء آنزیم **ریفابوتین:** [P] القاء آنزیم **ریفامپین:** [P] القاء آنزیم **گیاه سنت جونز:** [NE] القاء آنزیم اثرات ضدانعقادهای سایر داروها **پایین آورنده‌های خوراکی قند خون:** [P] دی‌کومارول سبب مهار متابولیسم کبدی تولبوتامید و کلروپروپامید می‌شود. **فنی‌توئین:** [P] دی‌کومارول سبب مهار متابولیسم فنی‌توئین می‌شود.
ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و چندحلقه‌ای	مهار جذب (و انتقال) آمین به داخل نورون آدرنرژیک پس‌گانگلیونی اثرات ضدموسکارینی یا با سایر داروها ضدموسکارینی افزایش پیدا کند. قابلیت القاء متابولیسمی دارند. به مهار متابولیسم با CYP2D6، CYP3A4 و سایر آنزیم‌های CYP450 حساسند.	**آمیودارون** [P] کاهش متابولیسم ضدافسردگی **باربیتورات‌ها:** [P] افزایش متابولیسم ضدافسردگی‌ها **بوپروپیون:** [NE] کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌ها **کاربامازپین:** [NE] افزایش متابولیسم ضدافسردگی‌ها **سایمتیدین:** [P] کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌ها **کلونیدین:** [P] کاهش اثر ضدفشارخون کلونیدین **گوانادرل:** [P] کاهش جذب گونادرل به داخل محل‌های اثر **گوانتیدین:** [P] کاهش جذب گوانتیدین به محل اثر **هالوپریدول:** [P] کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌ها **مهارکننده مونوآمین اکسیداز:** [NP] مواردی از تهییج، افزایش درجه حرارت بدن (هیپرپیرکسی)، شیدایی، تشنج به‌ویژه با ضدافسردگی‌های سروتونرژیک مانند کلومیپرامین و ایمی‌پرامین مشاهده شده، اما در بسیاری از بیماران حالت ترکیبی بدون بروز اثرات ناخوشایند بوده است.

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
		کینیدین: [NE] کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌ها **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم ضدافسردگی **مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین:** (SSRI)ها [P] فلوکستین و پاروکستین با مهار CYP2D6 سبب کاهش متابولیسم متابولیت‌های ضدافسردگی‌ها با این آنزیم‌ها (مانند دسیپرامین) می‌شوند. سیتالوپرام، سرترالین و فلووکسامین تنها اثرات مهاری ضعیف روی CYP2D6 دارند، در حالی که فلووکسامین با مهار CYP1A2 و CYP3A4 سبب مهار متابولیسم ضدافسردگی‌های متابولیزه شده با این آنزیم‌ها می‌شوند. **مقلدین سیستم سمپاتیک:** [P] افزایش پاسخ‌های بالابرنده فشار به نوراپی‌نفرین اپی‌نفرین و فنیل افرین **تربینافن:** [P] کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌ها
ضدقارچ‌های آزولی	مهار CYP3A4 (ایتراکونازول =کتوکونازول > پوساکونازول > وری‌کونازول > فلوکونازول) مهار CYP2C9 (فلوکونازول، وری‌کونازول) حساس به القاءکننده‌های آنزیمی (ایتراکونازول، کتوکونازول، ووری‌کونازول) جذب گوارشی وابسته به pH است (ایتراکونازول، کتوکونازول)، مهار گلیکوپروتئین P (ایتراکونازول، کتوکونازول، پوساکونازول)	**ضدویروس‌ها:** [P] کاهش متابولیسم آمپرناویر، آتازاناویر، داروناویر، دلاویریدین، ایندیناویر، لوپیناویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکیناویر **باربیتورات‌ها:** [P] افزایش متابولیسم ایتراکونازول، کتوکونازول، وری‌کونازول **بلوک‌کنندگان کانال کلسیم:** [P] کاهش متابولیسم بلوک‌کنندهٔ کانال کلسیم **بنزودیازپین‌ها:** [P] کاهش متابولیسم آلپرازولام میدازولام و تریازولام **کاربامازپین:** [P] کاهش متابولیسم کاربامازپین، پتانسیل افزایش متابولیسم ضد قارچ‌های آزولی **سیزاپراید:** [NP] کاهش متابولیسم سیزاپراید، آریتمی بطنی احتمالی **کلشی‌سین:** [P] کاهش متابولیسم و انتقال کلشی‌سین **سیکلوسپورین:** [P] کاهش متابولیسم آن **دیگوکسین:** [NE] افزایش غلظت پلاسمای این دارو با ایتراکونازول، پوساکونازول وکتوکونازول **آلکالوئید ارگوت:** [P] کاهش متابولیسم آلکالوئید ارگوت **آنتاگونیست‌های گیرنده H_2:** [NE] کاهش جذب ایتراکونازول، کتوکونازول و پوساکونازول **مهارکنندگان HMG-CoA ردوکتاز:** کاهش متابولیسم لواستاتین، سیمواستاتین و به میزان کمتر آتورواستاتین **ضد دردهای اوپیوئیدی:** [P] کاهش حذف آلفنتانیل، فنتانیل، متادون، اکسی‌کدون و سوفنتانیل **کینیدین:** [P] کاهش متابولیسم کینیدن **فنی‌توئین:** [P] کاهش متابولیسم فنی‌توئین با فلوکونازول و شاید وری‌کونازول **مهارکننده‌های فسفودی‌استراز:** [P] کاهش متابولیسم مهارکننده‌های فسفودی‌استراز

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
		پیموزید: [NE] کاهش متابولیسم پیموزید **مهارکننده‌های پمپ پروتون:** [P] کاهش جذب ایتراکونازول، کتوکونازول و پوساکونازول **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم ایتراکونازول، کتوکونازول و وری‌کونازول **سیرولیموس:** [P] کاهش حذف سیرولیموس **تاکرولیموس:** [P] کاهش حذف تاکردلیموس همچنین ضداسیدها و ضدانعقادهای خوراکی را نیز ببینید.
باربیتورات‌ها	القاء آنزیم‌های میکروزومی متابولیزه کنندهٔ دارو افزایش سرکوب افزایش سرکوب سیستم عصبی مرکزی با سایر سرکوب‌کننده‌های سیستم عصبی مرکزی	**بلوک‌کننده‌های آدرنورسپتور ـ بتا:** [P] افزایش متابولیسم بتابلوکرها **بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم:** [P] افزایش متابولیسم بلوکر کانال کلسیم **سرکوب‌کنندگان سیستم عصبی مرکزی:** [HP] سرکوب اضافی سیستم عصبی مرکزی **کورتیکواستروئیدها:** [P] افزایش متابولیسم کورتیکواستروئید **سیکلوسپورین:** [NE] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین **دلاویریدین:** [P] افزیش متابولیسم دلاویریدن **داکسی‌سیکلین:** [P] افزایش متابولیسم داکسی‌سیکلین **استروژن‌ها:** [P] افزایش متابولیسم استروژن‌ها **متادون:** [NE] افزایش متابولیسم متادون **فنوتیازین:** [P] افزایش متابولیسم فنوتیازین **مهارکنندگان پروتئاز:** [NE] افزایش متابولیسم مهارکننده‌های پروتئاز **کینیدین:** [P] افزایش متابولیسم **سیرولیموس:** [NE] افزایش متابولیسم **تاکرولیموس:** [NE] افزایش متابولیسم آن **تئوفیلین:** [NE] افزایش متابولیسم تئوفیلین، کاهش اثر تئوفیلین **والپروئیک اسید:** [P] کاهش متابولیسم فنوباربیتال قسمت ضدانعقادهای خوراکی و ضدافسردگی‌های تری‌سیکلیک را نیز ببینید.
بتا بلوکرهای آدرنورسپتورها	بلوک‌شدن گیرنده‌های β (بویژه با داروهای غیر اختصاصی مانند پروپروانولول) پاسخ‌دهی به مقلدین سمپاتیک دارای فعالیت β ـ آگونیست (مانند اپی‌نفرین و آلبوترول) را تغییر می‌دهد. بلوکرهایی که به‌طور گسترده دچار متابولیسم درجه اول می‌شوند ممکن است تحت‌تأثیر داروهایی که توانایی تغییر این فرآیند را دارند، قرار بگیرند. بلوکرها می‌توانند سبب کاهش جریان خون کبد بشوند.	داروهایی که احتمالاً اثر بتابلوکرها را افزایش می‌دهند: **آمیودارون:** [P] کاهش متابولیسم بتا بلوکرهای متابولیزه شونده توسط CYP2D6 (تیمولول، پروپرانولول، متوپرولول، کارودیلول) اثرات هدایتی قلبی را افزایش می‌دهد. **سایمتیدین:** [P] سبب کاهش β بلوکرهایی مثل پروپرانولول می‌شود که پاک‌سازی آنها بیشتر کبدی است. اثرات کمتر (حتی بدون اثر) روی آن دسته‌ای که توسط کلیه‌ها پاک می‌شوند مثل آتنولول و نادولول **دیفن‌هیدرامین:** [P] متابولیسم بتابلوکرهای متابولیزه شونده توسط CYP2D6 (تیمولول، پروپرانولو، متوپرولول و کارودیلول کاهش می‌دهد.

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
		مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین (SSRIs): [P] فلوکستین و پاروکستین سیتوکروم 2D6 را مهار کرده و غلظت تیمولول، پروپرانولول، متوپرولول، کارودیلول و نبی‌ولول را افزایش می‌دهد. داروهایی که احتمالاً سبب کاهش اثر بتابلوکرها می‌شوند. **تربینافن:** [P] متابولیسم بتابلوکرهای متابولیزه شونده توسط CYP2D6 (تیمولول، پروپرانولول، متوپرولول و کارودیلول) را کاهش می‌دهد. **داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی:** [P] ایندومتاسین موجب کاهش پاسخ ضدفشارخون می‌شود. احتمالاً سایر مهارکننده‌های پروستاگلندینی هم همین تداخل را ایجاد می‌کنند. اثر بتا بلوکرها روی سایر داروها **کلونیدین:** [NE] زمانی که بیمار در حال مصرف پروپرانولول است، ترک مصرف کلونیدین منجر به واکنش افزایش فشارخون می‌شود. **انسولین:** [P] مهار عادی‌شدن سطح گلوکز در هیپوگلیسمی مهار علائم هیپوگلیسمی (به غیر از عرق‌کردن)، افزایش فشارخون در طول هیپوگلیسمی **پرازوسین:** [P] افزایش پاسخ‌های کاهش فشارخون به نخستین دوز پرازوسین **مقلدین سیستم سمپاتیک:** [P] افزایش پاسخ‌های بالارفتن فشارخون به اپی‌نفرین (و احتمالاً سایر مقلدین سمپاتیک) این اتفاق با β-بلوکرهای غیراختصاصی شایع‌تر است. همچنین قسمت تئوفیلین را ببینید.
رزین‌های متصل‌شونده به اسیدهای صفراوی	رزین‌ها ممکن است که با داروهای خوراکی در مسیر گوارشی اتصال برقرار بکنند. همچنین می‌توانند در دستگاه گوارش به آن دسته داروهایی که متحمل چرخهٔ انتروهپاتیک می‌شوند نیز متصل شوند، حتی اگر این داروها به‌صورت تزریقی وارد بدن شده باشند.	**استامینوفن:** [NE] کاهش جذب گوارشی استامینوفن **گلیکوزیدهای دیجیتالیس:** [NE] کاهش جذب گوارشی دیجیتوکسین (احتمالاً همین طور دیگوکسین) **فوروزماید:** [P] کاهش جذب گوارشی این دارو **متوترکسات:** [P] کاهش جذب گوارشی این دارو **میکوفنولات:** [P] کاهش جذب گوارشی این دارو **دیورتیک‌های تیازیدی:** [P] کاهش جذب گوارشی تیازیدها **هورمون‌های تیروئیدی:** [P] کاهش جذب تیروئید همچنین قسمت ضدانعقادهای خوراکی را ببینید.
بلوکرهای کانال کلسیم	وراپامیل، دیلتیازم و شاید نیکاردیپین (اما نه نیفدیپین) موجب مهار آنزیم‌های کبدی متابولیزه کننده دارو می‌شوند. متابولیسم دیلتیازم، فلودیپین، نیکاردیپین، نیفدیپین وارپامیل و احتمالاً سایر بلوکرهای کانال کلسیم هدفی با قابلیت مهارشدن یا تحریک می‌باشند هستند.	**آتازاناویر:** [NE] کاهش متابولیسم بلوک‌کننده‌های کانال‌های کلسیم **کاربامازپین:** [P] کاهش متابولیسم این دارو با دیلتیازم و وراپامیل، احتمال افزایش متابولیسم بلوکر کانال کلسیم وجود دارد. **سایمتیدین:** [NP] کاهش متابولیسم بلوکرهای کانال کلسیم **کلاریترومایسین:** [P] کاهش متابولیسم مسدودکننده‌های کانال کلسیم **کلشی‌سین:** [P] کاهش متابولیسم و انتقال کلشی‌سین با دیلتیازم و وراپامیل

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
		کونیواپتان: [P] کاهش متابولیسم مسدودکننده‌های کانال کلسیم **سیکلوسپورین:** [P] کاهش متابولیسم سیکلوسپورین با دیلتیازم نیفدیپین، وراپامیل **فنی توئین:** [NE] افزایش متابولیسم بلوکرهای کانال کلسیم **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم بلوکرهای کانال کلسیم **سیرولیموس:** [P] متابولیسم کاهش یافته سیرولیموس با دیلتیازم، نیکاردیپین، وراپامیل. **تاکرولیموس:** [P] متابولیسم کاهش یافته تاکرولیموس و دیلتیازم، نیکاردیپین، وراپامیل. قسمت آزول‌های ضدقارچی، باربیتورات‌ها، تئوفیلین و گلیکوزیدهای دیجیتالیس را نیز ببینید.
کاربامازپین	القاء آنزیم‌های کبدی متابولیزه کنندهٔ داروها حساس به مهار متابولیسم بیشتر با مهار CYP3A4	**آتازاناویر:** [NE] کاهش متابولیسم کاربامازپین **سایمتیدین:** [P] کاهش متابولیسم کاربامازپین **کلاریترومایسین:** [P] کاهش متابولیسم کاربامازپین **کورتیکواستروئیدها:** [P] افزایش متابولیسم کورتیکواستروئیدها **سیکلوسپورین:** [P] افزایش متابولیسم این دارو **دانازول:** [P] کاهش متابولیسم کاربامازپین **داکسی‌سیکلین:** [P] افزایش متابولیسم این دارو **اریترومایسین:** [NE] کاهش متابولیسم کاربامازپین **فلووکسامین:** [NE] کاهش متابولیسم کاربامازپین **استروژن‌ها:** [P] افزایش متابولیسم استروژن **هالوپریدول:** [P] افزایش متابولیسم این دارو **ایزونیازید:** [P] کاهش متابولیسم کاربامازپین **نفازودون:** [NE] کاهش متابولیسم کاربامازپین **پروپوکسی‌فن:** [HP] کاهش متابولیسم کاربامازپین **ریفامپین:** [P] کاهش متابولیسم کاربامازپین **مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین:** (SSRI)ها [NE] فلوکستین و فلووکسامین سبب کاهش متابولیسم کاربامازپین می‌شوند. **سیرولیموس:** [P] افزایش متابولیسم سیرولیموس **علف چای:** [P] افزایش متابولیسم کاربامازپین **تاکرولیموس:** [P] افزایش متابولیسم این دارو **تئوفیلین:** [NE] افزایش متابولیسم این دارو همچنین ضدانعقادهای خوراکی، ضدافسردگی‌های تری‌سیکلیک، آزول‌های ضدقارچی و بلوکرهای کانال کلسیم را ببینید.
کلرامفنیکل	موجب مهار آنزیم‌های کبدی متابولیزه کنندهٔ داروها می‌شود.	**فنی توئین:** [P] کاهش متابولیسم کاربامازپین **کاهنده‌های قند خون (هیپوگلیسمیک‌کننده‌های) سولفونیل اوره‌ای:** [P] کاهش متابولیسم سولفونیل اوره قسمت ضدانعقادهای خوراکی را نیز ببینید.

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
سایمتیدین	آنزیم‌های کبدی متابولیزه کنندهٔ دارو را مهار می‌کند. (رانی‌تیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین چنین اثری را اعمال نمی‌کنند) ممکن است سبب مهار ترشح توبولار کلیوی بازهای ضعیف شوند.	**آتازاناویر:** [NP] کاهش جذب آتازاناویر (برای جذب نیاز به اسید دارد؛ دیگر مسدودکننده‌های H_2 و مهارکننده‌های پمپ پروتون انتظار می‌رود که همان اثر را داشته باشند) **بنزودیازپین‌ها:** [P] کاهش متابولیسم آلپرازولام، کلردیازپوکسازید، دیازپام، هالازپام، پرازپام و کلرازپات، اما روی اکسازپام، لورازپام یا تمازپام اثری ندارد. **کارموستین:** [NE] افزایش سرکوب مغز استخوان **دوفتیلید:** کاهش دفع کلیوی دوفتیلید **ایندیناویر:** [NE] کاهش جذب ایندیناویر (برای جذب نیاز به اسید دارد؛ دیگر مسدودکننده‌های H_2 و مهارکننده‌های پمپ پروتون انتظار می‌رود که همان اثر را داشته باشند) **لیدوکائین:** [P] کاهش متابولیسم این دارو و افزایش میزان سرمی آن **فنی‌توئین:** [NE] کاهش متابولیسم این دارو و افزایش میزان سرمی آن **پروکائین آمید:** [P] کاهش ترشح کلیوی و افزایش میزان سرمی این دارو اثر مشابه اما کوچک‌تر نیز با رانی‌تیدین قابل ملاحظه است. **کینیدین:** [P] کاهش متابولیسم این دارو و افزایش غلظت‌های سرمی آن **تئوفیلین:** [P] کاهش متابولیسم این دارو و افزایش غلظت‌های پلاسمایی آن ضدانعقادهای خوراکی، ضدافسردگی‌های تری‌سیکلیک، بلوکرهای β- آدرنورسپتور بلوکرهای کانال کلسیم و کاربامازپین را نیز ببینید.
سیزاپراید	حساس به مهار متابولیسم توسط مهارکنندگان CYP3A4 غلظت‌های سرمی بالای سیزاپراید می‌تواند منجر به آریتمی بطنی شود.	**آتازاناویر:** [NE] کاهش متابولیسم سیزاپراید، احتمال آریتمی بطنی **کلاریترومایسین:** [NP] کاهش متابولیسم سیزاپراید، آریتمی بطنی احتمالی **سیکلوسپورین:** [NE] کاهش متابولیسم سیزاپراید، آریتمی بطنی احتمالی **اریترومایسین:** [NP] کاهش متابولیسم سیزاپراید، آریتمی بطنی احتمالی **نفازودون:** [NP] کاهش متابولیسم سیزاپراید با CYP3A4 آریتمی بطنی احتمالی **ریتوناویر:** [NE] کاهش متابولیسم سیزاپراید، آریتمی بطنی احتمالی **مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)ها:** [NP] فلووکسامین سبب مهار CYP3A4 و احتمالاً کاهش متابولیسم سیزاپراید می‌شود. آریتمی بطنی محتمل است.
کلشی‌سین	حساس به مهار متابولیسم CYP3A4 و انتقال P-گلیکوپروتئین	**آمیودارون:** [NP] متابولیسم کلشی‌سین و انتقال آن را مهار می‌کند. **آمپرناویر:** [P] متابولیسم کلشی‌سین را کاهش می‌دهد.

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
		بوسپرناویر: [P] متابولیسم کلشی‌سین را کاهش می‌دهد **کاربامازپین:** [P] متابولیسم کلشی‌سین را افزایش می‌دهد. **کلاریترومایسین:** [P] متابولیسم و انتقال کلشی‌سین را افزایش می‌دهد. **کونیواپتان:** [P] متابولیسم کلشی‌سین را کاهش می‌دهد **سیکلوسپورین:** [P] متابولیسم کلشی‌سین را کاهش می‌دهد. **دیلتیازیم:** [P] حذف کلشی‌سین را کاهش می‌دهد. **درونـــدارون:** [NE] انــتقال (حـمل‌ونقل) کـلشی‌سین را کـاهش می‌دهد. **اریترومایسین:** [P] متابولیسم کلشی‌سین را کاهش می‌دهد. **فلوکونازول:** [P] حذف کلشی‌سین را کاهش می‌دهد **ایماتینیب:** [P] حذف کلشی‌سین را کاهش می‌دهد **نفازودون:** [NE] متابولیسم کلشی‌سین را کاهش می‌دهد. **پوساکونازول:** [P] حذف کلشی سین را کاهش می‌دهد. **ریفامپین:** [P] متابولیسم کلشی‌سین را افزایش می‌دهد. **ریتوناویر:** [P] متابولیسم کلشی‌سین را افزایش می‌دهد. **وراپامیل:** [P] حذف کلشی‌سین را کاهش می‌دهد. همچنین ضدقارچ‌های آزول و مسدودکننده‌های کلسیم را ببینید.
سیکلوسپورین	قـابلیت تـحریک‌شدن از نـظر مـتابولیک حساس به مهار متابولیسم با مهار CYP3A4 (بـه نـظر مـی‌رسد کـه تـاکرولیموس و سـیرولیموس تـداخـلات مشـابهی ایـجاد می‌کنند.)	**آمینوگلیکوزیدها:** [NE] احتمالاً بر سمیت کلیوی افزوده می‌شود. **آمفوتریسین B:** [NE] احتمالا بر سمیت کلیوی افزوده می‌شود. داروهایی که ممکن است اثر سیکلوسپورین را افزایش دهند: **آمیودارون:** [P] حذف سیکلوسپورین را کاهش می‌دهد. **آمپرناویر:** [P] متابولیسم افزایش یافته سیکلوسپورین **آتازاناویر:** کاهش متابولیسم سیکوسپورین **آندروژن‌ها:** [NE]، افزایش سیکلوسپورین سرم **کلاریترومایسین:** [P] کاهش متابولیسم سیکلوسپورین **اریترومایسین:** [NE] کاهش متابولیسم سیکلوسپورین **ایندیناویر:** [P] حذف سیکلوسپورین را کاهش می‌دهد. **لوواســتاتین:** [NP] کـاهش مـتابولیسم لوواسـتاتین مـیوپاتی و رابدومیولیز در بیمارانی که لواستاتین و سیکلوپورین مصرف می‌کنند ملاحظه شده است. **نفازودون:** [P] کاهش متابولیسم سیکلوسپورین **کینوپریستین:** [P] متابولیسم افزایش یافته سیکلوسپورین **ریتوناویر:** [P] حذف سیکلوسپورین را کاهش می‌دهد. **سمیواستاتین:** [NP] متابولیسم سیمواستاتین را کاهش می‌دهد، میوپاتی و رابدومیلوز در افرادی که هـر دو داروی سـیمواسـتاتین و سیکلوسپورین دریافت کردند، دیده می‌شود. داروهایی که اثرات سیکلوسپورین را کاهش می‌دهند **باربیتورات‌ها:** [P] افزایش حذف سیکلوسپورین **بوسنتان:** [P] افزایش حذف سیکلوسپورین **کاربامازپین:** [P] افزایش حذف سیکلوسپورین

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
		افاویرنز: [P] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین **فنی توئین:** [P] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین **ریفابوتین:** [NP] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین **گیاه سنت جونز:** [NE] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین ضدقارچ‌های آزولی، باربیتورات‌ها و بلوکرهای کانال کلسیم را نیز ببینید.
گلیکوزیدهای دیجیتالیس	دیگوکسین به جایگزینی جذب گوارشی حساس است. دفع کلیوی و غیر کلیوی دیگوکسین مستعد مهار شدن است سمیت با دیجیتال‌ها ممکن است عدم تعادل الکترولیتی را افزایش دهد (برای مثال هایپوکالمی)	داروهایی که سبب افزایش اثر دیجیتالیس می‌شوند: **آمیودارون:** [P] افزایش غلظت های پلاسمایی دیگوکسین. **آزیترومایسین:** [P] افزایش غلظت پلاسمایی دیگوکسین **کلاریترومایسین:** [NP] افزایش غلظت پلاسمایی دیگوکسین **سیکلوسپورین:** [P] غلظت پلاسمایی دیگوکسین را افزایش می‌دهد. **دیلتیازم:** [P] افزایش غلظت پلاسمایی دیگوکسین و تشدید اثرات هدایتی AV **اریترومایسین:** [NE] افزایش غلظت پلاسمایی دیگوکسین **داروهای تخلیه‌کنندهٔ پتاسیم:** [P] افزایش سمیت احتمالی دیجیتالیس **پروپافنون:** [P] افزایش سطوح پلاسمایی دیگوکسین **کینیدین:** [HP] افزایش غلظت پلاسمایی دیگوکسین، جابجایی دیگوکسین از مکان‌های اتصالی آن در بافت‌ها **ریتوناویر:** [P] غلظت پلاسمایی دیگوکسین را افزایش می‌دهد **اسپیرونولاکتون:** [NE] افزایش غلظت پلاسمایی دیگوکسین **وراپامیل:** [P] افزایش سطوح پلاسمایی دیگوکسین و تشدید اثرات هدایتی AV قسمت ضدقارچ‌های آزولی را نیز ببینید. داروهایی که منجر به کاهش اثر دیجیتالیس می‌شوند: **کائولین ـ پکتین:** [P] کاهش جذب گوارشی دیگوکسین **ریفامپین:** [NE] افزایش متابولیسم دیژیتوکسین و حذف دیگوکسین **سولفاسالازین:** [NE] کاهش جذب گوارشی دیگوکسین همچنین قسمت‌های ضداسیدها؛ رزین‌های متصل شونده به اسیدهای صفراوی را ببینید.
دی‌سولفیرام	CYP2C9 را مهار می‌کند. آلدهید هیدروژناز را مهار می‌کند.	**بنزودیازپین‌ها:** [P] کاهش متابولیسم کلردیازپوکساید و دیازپام اما چنین اثری روی لورازپام و اکسازپام دیده نمی‌شود. **مترونیدازول:** [NE] پریشانی و سایکوز در بیماران دریافت‌کنندهٔ این نوع ترکیب دیده می‌شود. مکانیسم‌های آن شناخته شده نیست. **فنی توئین:** [P] کاهش متابولیسم این دارو الکل و ضداسیدهای خوراکی را نیز ببینید.

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
استروژن‌ها	متابولیسم آنها اثرپذیر است. چرخهٔ انتروهپاتیک استروژن‌ها ممکن است با تغییر فلور روده مانند مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، با اشکال روبرو شود.	**آمپی‌سیلین:** [NP] ایجاد اشکال در چرخه انتروهپاتیک (کبدی - روده‌ای) استروژن. کاهش احتمال اثربخشی قرص‌های ضدبارداری خوراکی، سایر آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی نیز احتمالاً اثر مشابهی دارند. **بوسنتان:** [NP] القاء آنزیمی که منجر به کاهش اثرات استروژن می‌شود. **کورتیکواستروئیدها:** [P] کاهش متابولیسم کورتیکواستروئیدها سبب افزایش اثرات کورتیکواستروئیدها می‌شود. **گریزئوفولوین:** [NE] مهار احتمالی اثربخشی قرص‌های خوراکی ضدبارداری و مکانیسم ناشناخته است. **فنی‌توئین:** [NP] افزایش متابولیسم استروژن، کاهش احتمالی اثربخشی قرص‌های ضدبارداری خوراکی **پیریمیدون:** [NP] افزایش متابولیسم استروژن، کاهش احتمالی اثربخشی قرص‌های ضدبارداری خوراکی **ریفابوتین:** [NP] افزایش متابولیسم استروژن، کاهش احتمالی اثربخشی قرص‌های ضدبارداری خوراکی **ریفامپین:** [NP] افزایش متابولیسم استروژن، کاهش احتمالی اثربخشی قرص‌های ضدبارداری خوراکی **گیاه سنت‌جونز:** [NE افزایش متابولیسم استروژن، کاهش احتمالی اثربخشی قرص‌های ضدبارداری خوراکی] همچنین باربیتورات‌ها و کاربامازپین را ببینید.
مهارکنندگان HMG-CoA رودکتاز	لوواستاتین، سیم واستاتین و به میزان کمتر آتورواستاتین به مهارکنندگان CYP3A4 حساسند. لوواستاتین، سیم واستاتین و به میزان کمتر آتورواستاتین به القاءکننده‌های CYP3A4 حساسند. احتمال افزایش خطر بروز میوپاتی با سایر داروهایی که می‌توانند موجب بروز میوپاتی بشوند، وجود دارد.	**آمیودارون:** [NP] متابولیسم کاهش یافته استاتین **آتازاناویر:** [NP] متابولیسم کاهش یافته استاتین **بوسپرناویر:** [P] کاهش متابولیسم استاتین ها **بوسنتان:** [P] افزایش متابولیسم استاتین ها **کاربامازپین:** [P] متابولیسم کاهش یافته استاتین **کلاریترومایسین:** [P] کاهش متابولیسم استاتین **کلوفیبرات:** [NP] افزایش خطر میوپاتی **سیکلوسپورین:** [P] کاهش متابولیسم استاتین **دلاویریدین:** [P] کاهش متابولیسم استاتین‌ها **دیلتیازم:** [NE] کاهش متابولیسم استاتین **اریترومایسین:** [P] کاهش متابولیسم استاتین **جم‌فیبروزیل:** [NP] افزایش غلظت پلاسمایی لوواستاتین و سیم و استاتین **ایماتینیب:** [P] کاهش متابولیسم استاتین‌ها **ایندیناویر:** [NE]، کاهش متابولیسم استاتین **نفازودون:** [NE] کاهش متابولیسم استاتین **فنی‌توئین:** [P] کاهش متابولیسم استاتین‌ها **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم استاتین **ریتوناویر:** [NE] کاهش متابولیسم استاتین **گیاه سنت جونز:** [NP] افزایش متابولیسم استاتین

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
		وراپامیل: [NE] کاهش متابولیسم استاتین قسمت‌های ضدقارچ‌های آزولی و سیکلوسپورین را نیز ببینید.
آهن	با اتصال به داروها در مسیر گوارش جذب آنها را کاهش می‌دهد.	**متیل‌دوپا:** [NE] کاهش جذب این دارو **مایکوفنولات:** [P] جذب کاهش یافته مایکوفنولات **کینولون‌ها:** [P] کاهش جذب سیپروفلوکسازین **تتراسیکلین‌ها:** [P] کاهش جذب تتراسیکلین‌ها، کاهش اثرات آهن **هورمون‌های تیروئیدی:** [P] کاهش جذب تیروکسین همچنین ضداسیدها را ببینید.
لوودوپا	لوودوپا در معده قبل از رسیدن به مکان‌های جذب دچار واپاشی می‌شود. داروهایی که تحرک معده را تغییر می‌دهند می‌توانند، درجهٔ این واپاشی داخل لومنی را تحت‌تأثیر قرار دهند. اثر ضدپارکینسونی لوودوپا به مهار توسط سایر داروها حساس است.	**کلونیدین:** [NE] مهار اثر ضدپارکینسونی **مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز:** [P] واکنش افزایش فشارخون (کاربیدوپا از تداخل جلوگیری می‌کند.) **پاپاورین:** [NE] مهار اثر ضدپارکینسونی **فنوتیازین‌ها:** [P] مهار اثر ضدپارکینسونی **فنی‌توئین:** [NE] مهار اثر ضدپارکینسونی **پیریدوکسین:** [P] مهار اثر ضدپارکینسونی (کاربیدوپا از تداخل جلوگیری می‌کند) آنتی‌موسکارین‌ها را نیز ببینید.
لیتیوم	دفع (ترشح) کلیوی لیتیوم به تغییرات در تعادل سدیم حساس است. (تمام‌شدن ذخیره سدیم می‌تواند منجر به احتباس لیتیوم شود.) به داروهای افزاینده سمیت لیتیوم برای سیستم عصبی مرکزی حساس است.	**مهارکننده‌های ACEis)ACE):** [NE] شاید کاهش کلیرانس کلیوی لیتیوم، و افزایش اثر آن **بلوک‌کنندگان گیرنده آنژیوتانسین II:** [NE] شاید کاهش کلیرانس کلیوی لیتیوم، و افزایش اثر آن **دیورتیک‌ها (به‌ویژه تیازیدها):** [P] کاهش ترشح لیتیوم، فوروزماید نسبت به دیورتیکهای تیازیدی با احتمال‌کمتری سبب ایجاد چنین اثراتی‌می‌شود. **هالوپریدول:** [NP] گاهی مواردی از مسمومیت عصبی در بیماران مبتلا به شیمیایی به‌ویژه در دوزهای بالای یکی یا هر دو دارو دیده می‌شود. **متیل دوپا:** [NE] افزایش احتمال سمیت لیتیوم برای سیستم عصبی مرکزی **داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (SSRIها):** [NE] کاهش دفع کلیوی لیتیوم (به استثنای سولینداک و سالیسیلات‌ها) **تئوفیلین:** [P] افزایش دفع (ترشح) کلیوی لیتیوم و کاهش اثر آن **بنزودیازپین‌ها:** [P] کاهش متابولیسم آلپرازولام، میدازولام، تریازولام **آکالوئیدارگوت:** [P] کاهش حذف آلکالوئیدهای ارگوت **مهارکننده‌های فسفودی استراز:** [P] کاهش متابولیسم مهارکننده‌های فسفودی استراز
ماکرولیدها	کلاریترومایسین و اریترومایسین به عنوان مهارکننده‌های P- گلیکوپروتئین شناخته می‌شوند. آزیترومایسین مهارکننده CYP3A4	**پیموزید:** [NE] غلظت پیموزید افزایش می‌یابد. **کینیدین:** [P] غلظت کینیدین سرم افزایش می‌یابد. **تئوفیلین:** [P] غلظت تئوفیلین کاهش می‌یابد.

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
	نیست اما به میزان متوسطی P-گلیکوپروتئین را مهار می‌کند.	همچنین ضدقارچ‌های آزول، مسدودکننده‌های کانال کلسیم، کاربامازپین، سزاپراید، کلشی‌سین، سیکلوسپورین، دیژیتال‌ها و مهارکننده‌های HMG-CoA را ببینید.
مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز (MAOI)ها	نوراپی‌نفرین ذخیره شده در نورون‌های آدرنرژیک را افزایش می‌دهند. آزادشدن این ذخایر از داروها می‌تواند منجر به تولید پاسخ حاد افزایش فشارخون شود. MAOIها به‌طور ذاتی خاصیت هیپوگلیسمیک (کاهندگی قند خون) دارند.	**داروهای ضداشتها (Anorexiant):** [P] مواردی از افزایش فشارخون در اثر آزادشدن نوراپی‌نفرین ذخیره شده دیده می‌شود (بنزفتامین، دی‌اتیل پروپیون، مازیندول، فندیمترازین، فنترمین) **داروهای ضددیابت:** [P] اضافه‌شدن اثر هیپوگلیسمیک **بوسپیرون:** [NE] سندروم سروتونین احتمالی، از مصرف همزمان پرهیز کنید. **دکسترومتورفان:** [NE] واکنش‌های شدید (هیپرپیرکسی، کما، مرگ) گزارش شده‌اند. **گوانتیدین:** [P] معکوس‌شدن اثر کاهندگی فشارخون گوانتیدین **میرتازاپین:** [NE] سندروم سروتونین احتمالی از مصرف همزمان اجتناب شود. **ضددردها (مسکن‌های) مخدری:** [NP] برخی بیماران دچار افزایش فشارخون، سفتی عضلات و هیجان زندگی می‌شوند. احتمال ایجاد تداخل با مپریدین بیش از مورفین است. **نفازودون:** [NE] سندروم سروتونین احتمالی، از مصرف همزمان پرهیز شود. **فنیل‌افرین:** [P] مواردی از ازدیاد فشارخون دیده می‌شود، زیرا این دارو با مونوآمین اکسیداز، متابولیزه می‌شود. **مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)ها:** [P] گاهی مرگ در اثر سندروم سروتونین اتفاق می‌افتد. در بیماران دریافت‌کنندهٔ MAOI ممنوع است. از مصرف همزمان اجتناب شود. **سیبوترامین:** [NE] سندرم سروتونین احتمالی از مصرف همزمان پرهیز شود. **مقلدین سمپاتیک (اثر غیرمستقیم):** [HP] مواردی از افزایش فشارخون به علت آزادشدن نوراپی‌نفرین ذخیره شده (آمفتامین‌ها، افدرین، ایزومتپتن فنیل پروپانول آمین، سودوافدرین) دیده می‌شود. **ترامادول:** [NE] سندروم سروتونین احتمالی، از مصرف همزمان پرهیز شود. **ونلافاکسین:** [NE] سندروم سروتونین احتمالی، از مصرف همزمان پرهیز شود. همچنین ضدافسردگی‌های تری و هتروسیکلیک و لودوپا را ببینید.
داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID)ها	مهار پروستاگلندین می‌تواند سبب کاهش ترشح کلیوی سدیم، اختلال در مقاومت به تحریکات افزایش فشارخون و نیز کاهش ترشح کلیوی لیتیوم بشود. بیشتر NSAIDها سبب مهار عملکرد پلاکت‌ها می‌شوند و	**مهارکنندگان ACE:** [P] کاهش پاسخ ضدافزایش فشارخون **مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II:** [P] پاسخ ضدفشارخون کاهش یافته **فوروزمید:** [P] کاهش پاسخ دیورتیک، ناتریورتیک و ضدافزایش فشارخون به فورزومید

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
	احتمال خونریزی با سایر داروهای مختل‌کنندهٔ هموستاز را افزایش می‌دهند.	**هیدرالازین:** [NE] کاهش پاسخ‌های افزایش فشارخون به هیدرالازین **متوترکسات:** [NE] افزایش احتمالی سمیت متوترکسات (به‌ویژه با دوزهای ضدسرطانی این دارو) **مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین (SSRIs):** خطر افزایش یافته خونریزی به دلیل مهار پلاکتی. **دیورتیک تیازیدی:** [P] کاهش پاسخ دیورتیکی، ناتریورتیکی و ضد پرفشاری خون **تریامترن:** [NE] کاهش عملکرد کلیه با تریامترن به همراه ایندومتاسین هم در افراد سالم و هم در بیماران مشاهده شده است. همچنین ضدانعقادهای خوراکی، بلوکرهای آدرنورسپتور و لیتیوم را ببینید.
فنی‌توئین	سبب القاء متابولیسم میکروزومی داروها در کبد می‌شود. به مهار متابولیسم با مهار CYP2C9 و به میزان کمتر CYP2C19 حساس است.	**داروهایی که متابولیسم آنها توسط فنی‌توئین تحریک می‌شود.** **کورتیکواستروئیدها:** [P] کاهش سطوح سرمی کورتیکواستروئیدها **داکسی‌سیکلین:** [P] کاهش سطوح سرمی داکسی‌سیکلین **متادون:** [P] کاهش سطوح سرمی متادون، فروکش‌کردن علائم **مگزیلتین:** [NE] کاهش سطوح سرمی این دارو **کینیدین:** [P] کاهش سطوح سرمی این دارو **تئوفیلین:** [NE] کاهش سطوح سرمی این دارو **آمیودارون:** [P] افزایش سطوح سرمی فنی‌توئین، کاهش احتمالی آمیودارون سرم **کپسیتابین:** [NE] افزایش فنی‌توئین در سرم **کلرامفنیکول:** [P] افزایش فنی‌توئین در سرم **فلباماتات:** [P] افزایش فنی‌توئین در سرم **فلوراوراسیل:** [NE افزایش فنی‌توئین در سرم] **فلووکسامین:** [NE] افزایش فنی‌توئین در سرم **ایزونیازید:** [NP] افزایش فنی‌توئین در سرم. در بیماران آهسته استیلاتور ایزونیازید اساساً مشکل پیش می‌آید. **مترونیدازول:** [NP] افزایش غلظت پلاسمایی فنی‌توئین در سرم **سولفامتوکسازول:** [P] افزایش غلظت پلاسمایی فنی‌توئین **تیکلوپیدین:** [NP] افزایش فنی‌توئین در سرم همچنین ضدقارچ‌های آزولی، سایمتیدین و دی‌سولفیرام را ببینید. داروهایی که متابولیسم فنی‌توئین را افزایش می‌دهند: **بوسنتان:** [P] کاهش غلظت پلاسمایی فنی‌توئین **کاربامازپین:** [P] سطوح کاهش یافته فنی‌توئین سرم **ریفامپین:** [P] کاهش سطوح سرمی فنی‌توئین **هایپریکوم پرفوراتوم:** [P] کاهش غلظت پلاسمایی فنی‌توئین
پیموزید	به مهارکننده‌های CYP3A4 حساس است. ممکن است موجب افزایش اثر طولانی‌شدن وقفهٔ QT_c سایر داروها بشود.	**نفازودون:** [NE] کاهش متابولیسم پیموزید همچنین ضدقارچ‌های آزولی و سیکلوسپورین را ببینید.

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
دیورتیک‌های محبوس‌کنندهٔ پتاسیم (آمیلورید، اسپیرنولاکتون تریامترن)	افزایندهٔ اثرات سایر داروهای افزایش‌دهندهٔ غلظت پتاسیم سایر موارد به غیر از پتاسیم را (مانند دیگوکسین، یون‌های هیدروژن) را نیز تغییر دهند.	**مهارکنندگان ACEIs:** [NP] ایجاد یک اثر هیپرکالمیک اضافی **مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II:** [NP] اثر افزایشی هیرکالمیک **دیورتیک‌های محبوس‌کننده پتاسیم:** [P] اثر افزایشی هیپرکالمیک **مکمل‌های پتاسیم:** [P] ایجاد اثر هیپرکالمیک اضافی، به‌ویژه در صورت وجود اختلال کلیه، مشکل پیش خواهد آمد. همچنین گلیکوزیدهای دیجیتالیس و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی را ببینید.
پروبنسید	در دفع کلیوی داروهایی که متحمل ترشح فعال توبولی می‌شوند، به‌ویژه اسیدهای ضعیف، تداخل ایجاد می‌کند. سبب مهار گلوکورونیداسیون سایر داروها می‌شود.	**کلوفیبرات:** [P] کاهش کونژوگاسیون کلوفیبریک اسید باگلوکورونید **متوترکسات:** [P] کاهش دفع کلیوی متوترکسات، مسمومیت احتمالی با متوترکسات **پرالاترکسات:** [P] کاهش دفع کلیوی پرالاترکسات، احتمال سمیت ناشی از پرالاترکسات **پنی‌سیلین:** [P] کاهش دفع کلیوی این دارو **سالیسیلات‌ها:** [P] کاهش اثر اوریکوزوریکی پروبنسید (تداخل با دوز کمتر از ۱/۵g سالیسیلات روزانه غیرمتحمل است.)
کینیدین	سوبسترای CYP3A4 سبب مهار CYP2D6 می‌شود. دفع (ترشح) کلیوی آن به تغییرات pH ادرار حساس است. اثر طولانی‌شدن وقفهٔ QT_c سایر داروها را افزایش می‌دهد.	**استوزولامید:** [P] کاهش دفع کلیوی کینیدین به علت افزایش pH ادرار و افزایش کینیدین سرم **آمیودوران:** [NE] افزایش سطوح سرمی کینیدین **کائولین ـ پکتین:** [NE] کاهش جذب گوارشی کینیدین **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم کبدی کینیدین **تیوریدازین:** [NE] کاهش متابولیسم تیوریدازین، افزایش میزان طولانی‌شدن وقفهٔ QT_c همچنین ضدانعقادهای خوراکی، ضدافسردگی‌های تری‌سیکلیک، باربیتورات‌ها، سایمتیدین، گلیکوزیدهای دیجیتالیس ماکرولیدها و فنی‌توئین را ببینید.
آنتی‌بیوتیک‌های کینولونی	به مهار جذب گوارشی حساس است. برخی کینولون‌ها، CYP1A2 را مهار می‌کنند.	**کافئین:** [P] سیپروفلوکساسین، انوکساسین، پیپدمیک اسید و به میزان کمتر نورفلوکساسین سبب مهار متابولیسم کافئین می‌شوند. **سوکرالفات:** [HP] کاهش جذب گوارشی سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین و احتمالاً سایر کینولون‌های دیگر **تئوفیلین:** [P]، سیپروفلوکساسین، انوکساسین و به میزان کمتر نورفلوکساسین سبب مهار تئوفیلین می‌شوند. به نظر می‌رسد که گاتی‌فلوکساسین، لووفلوکساسین لومفلوکساسین، اوفلوکساسین و اسپارفلوکساسین اثرات کمتری داشته باشند. همچنین ضداسیدها و ضدانعقادهای خوراکی و آهن را ببینید.
ریفامپین	القاءکننده (قوی) آنزیم‌های میکروزومی متابولیزه کنندهٔ داروها در کبد	**کورتیکواستروئیدها:** [P] افزایش متابولیسم کبدی کورتیکواستروئیدها، کاهش اثر کورتیکواستروئیدی **مگزیلتین:** [NE] افزایش متابولیسم مگزیلتین و کاهش اثر آن **کاهش‌دهنده‌های قند خون سولفونیل اوره:** [P] افزایش متابولیسم کبدی تولبوتامید و شاید سایر سولفونیل اوره‌های

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم (ادامه)

دارو یا گروه دارویی	ویژگی‌هایی که در تداخل دارویی مؤثر هستند	تداخلات بالینی ثبت شده
		متابولیزه شونده توسط کبد (از جمله کلرپروپامید) **تئوفیلین:** [P] افزایش متابولیسم تئوفیلین و کاهش اثر آن همچنین ضدانعقادهای خوراکی، ضدقارچ‌های آزولی، بلوکرهای β-آدرنورسپتور، بلوکرهای کانال کلسیم، سیکلوسپورین، گلیکوزیدهای دیجیتالیس و استروژن‌ها را ببینید.
سالیسیلات‌ها	با ترشح توبولی فعال داروهایی که از کلیه دفع می‌شوند، تداخل می‌کنند. دفع کلیوی یک سالیسیلات در دوزهای بالا به pH ادرار بستگی دارد. آسپیرین اما نه سایر سالیسیلات‌ها) در عملکرد پلاکت‌ها تداخل می‌کنند. دوزهای بالای سالیسیلات‌ها به‌طور ذاتی فعالیت هیپوگلیسمیک دارند.	**مهارکنندگان کربنیک انیدراز:** [NE] افزایش غلظت‌های سرمی استازولامید، افزایش سمیت سالیسیلات به علت کاهش pH خون **کورتیکواستروئیدها:** [P] افزایش پاک‌سازی سالیسیلات، افزایش اثرات سمی روی موکوس معده **هپارین:** [NE] افزایش تمایل به خونریزی با آسپیرین اما احتمالاً نه با سایر سالیسیلات‌ها **متوترکسات:** [P] کاهش کلیرانس کلیوی متوترکسات، افزایش سمیت متوترکسات (بیشتر با دوزهای ضدسرطانی) **سولفین پیرازون:** [HP] کاهش اثر اوریکوزوریک سولفین پیرازون همچنین ضداسیدها، ضدانعقادهای خوراکی و پروبنسید را ببینید (تداخل با مقادیر کمتر از روزانه ۱/۵g سالیسیلات نامحتمل است). همچنین آنتی‌اسیدها، ضد انعقادهای خوراکی و پروبنسید را ببینید
مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین	مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) در صورت تجویز همزمان با سایر داروهای سروتونرژیک (برای مثال (MAOIs) می‌توانند سبب افزایش پاسخ سروتونینی شوند. برخی از SSRIs انواعی از سیتوکرم‌ها P450s شامل CYP2D6، CYP1A2، CYP3A4، CYP2C19 را مهار می‌کنند	**تئوفیلین:** [P] با کاهش مهار CYP1A2 ناشی از فلووکسامین، متابولیسم را کاهش می‌دهد. همچنین ضدانعقادها، ضدافسردگی‌های ضدحلقه‌ای و چندحلقه‌ای، مسدودکننده‌های بتاآدرنورسپتور کاربامازپین، سیزاپراید، کلشی‌سین، سیکلوسپورین، مهارکننده‌های HMG CoA ردوکتاز، مونوآمین اکسیداز، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، فنی توئین و لیمیوزیر رانبسید.
تئوفیلین	حساس به مهار متابولیسم کبدی انجام شونده با CYP1A2 از لحاظ متابولیسمی اثرپذیر است.	**مسدودکننده‌های گیرنده‌های بتا آدرنرژیک:** [NP] اگشادی برونش ناشی از تئوفیلین کاهش یافته **دیلتیازم:** [P] کاهش متابولیسم تئوفیلین **سیگار کشیدن:** [HP] افزایش متابولیسم تئوفیلین **تاکرین:** [P] کاهش متابولیسم تئوفیلین **تیکلوپیدین:** [NE] کاهش متابولیسم تئوفیلین **وراپامیل:** [P] کاهش متابولیسم تئوفیلین **زیلوتن:** [P] کاهش متابولیسم تئوفیلین همچنین باربیتورات‌ها، کاربامازپین، سایمتیدین، لیتیوم، ماکرولیدها، فنی‌توئین، کینولون‌ها و ریفامپین و مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین را ببینید.

E (Expected)= مورد انتظار است.

HP (Highly peredicatable)= بسیار محتمل تداخل تقریباً در تمام بیماران دریافت‌کنندهٔ ترکیب دیده می‌شود.

P (Predictable)= محتمل[2] تداخل در بیشتر دریافت‌کنندگان ترکیب دیده می‌شود.

NP (Not Predictable)= غیرمحتمل[3] تداخل فقط در برخی بیماران دریافت‌کنندهٔ ترکیب دیده می‌شود.

NE (Not established)= ثابت نشده است[4]، اطلاعات موجود برای برآورد پیش‌بینی تداخل ناکافی هستند.

می‌تواند سبب افزایش غلظت‌های داروی جدا شده، در خون بشود.

متابولیسم دارو می‌تواند تحت‌تأثیر سایر درمان‌های همزمان، تحریک یا مهار شود و اهمیت تأثیر می‌تواند از ناچیز تا بسیار زیاد تغییر کند. غالباً متابولیسم داروها در کبد و دیواره روده کوچک رخ می‌دهد اما سایر قسمت‌ها نظیر پلاسما، ریه‌ها و کلیه نیز در این مورد دخالت می‌کنند. سنتز ایزوزیم‌های سیتوکروم P450 در کبد و رودهٔ کوچک توسط برخی داروها مانند باربیتورات‌ها، بوسنتان، کاربامازپین، افاویرنز، نویراپین، فنی‌توئین، پیریمیدون، ریفامپین، ریفابوتین و گیاه سنت‌جونز القاء (تحریک) می‌شود. القاکننده‌های آنزیمی نیز می‌توانند سبب افزایش فعالیت متابولیسم‌های فاز II از قبیل گلوکورونیداسیون بشوند. القاء آنزیمی به سرعت اتفاق می‌افتد، و حداکثر اثرات آن ۱۰-۷ روز بعد قابل مشاهده است و همچنین همین مدت زمان یا حتی بیشتر برای برطرف‌شدن این وضعیت پس از توقف مصرف القاءکنندهٔ آنزیم مورد نیاز است. ریفامپین ممکن است، تنها پس از چند دوز باعث القاء ساخت آنزیم شود. مهار متابولیسم عموماً سریع‌تر از القاء آنزیمی اتفاق می‌افتد و می‌تواند به محض رسیدن غلظت‌های بافتی مهارکننده به میزان مورد نیاز انجام شود. در هر حال اگر نیمه عمر دارویی که تحت‌تأثیر قرار گرفته، طولانی باشد ممکن است یک هفته یا بیشتر (سه تا چهار برابر نیم عمر) زمان برای رسیدن غلظت سرمی آن به حالت پایدار جدید زمان احتیاج باشد. داروهایی که با مهار سیتوکروم P450 سبب مهار سایر داروها می‌شوند عبارتند از: آمیودارون، آندروژن‌ها، آتازاناویر، کلرامفنیکل، سایمتیدین، سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین، سیکلوسپورین، دلاویریدین، دیلتیازم، دی‌فن هیدرامین، دیسولفیرام، انوکساسین، اریترومایسین، فلوکونازول، فلوکستین، فلوروکسامین، فورانوکومارین‌ها (مواد موجود در آب گریپ فورت)، ایندیناویر، ایزونیازید، ایتراکونازول، کتوکونازول، مترونیدازول، مکسیلتین، میکونازول، امپرازول، پاروکستین، پروپوکسی‌فن، کینیدین، ریتوناویر، سولفامتیزول، سولفامتوکسازول، وراپامیل، وری‌کونازول، زافیرلوکاست و زیلئوتن.

دفع (ترشح) کلیوی یک داروی فعال نیز می‌تواند تحت‌تأثیر مصرفی همزمان یک داروی دیگر قرار بگیرد. دفع کلیوی تعدادی از داروهای خاصی که اسیدها یا بازهای ضعیفی هستند، ممکن است تحت‌تأثیر سایر داروهایی که pH دستگاه ادرار را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند قرار بگیرد. زیرا همان طور که در فصل ۱ توضیح داده یونیزاسیون این داروها (برطبق معادلهٔ هندرسون ـ هسلباخ برای اسیدها و بازهای ضعیف) تغییر می‌کند. در مورد برخی داروها ترشح فعال دارو به توبول‌های کلیه راه مهم پاکسازی دارو محسوب می‌شود. گلیکوپروتئین P، ناقلان آنیون‌های آلی، و ناقلان کاتیون‌های آلی در ترشح فعال توبولی بعضی داروها نقش دارند و مهار این ناقل‌ها می‌تواند موجب مهار دفع کلیوی دارو و افزایش غلظت‌های سرمی آن شود. داروهایی که نسبتاً توسط P- گلیکوپروتئین حذف می‌شوند شامل دیگوکسین، دابیگاترین، کلشی‌سین، دائونوروبیسین و تاکرولیموس می‌باشد. غلظت پلاسمایی این داروها را می‌توان با مهارکننده‌های P- گلیکوپروتئین نظیر آمیودارون، کلاریترومایسین، اریترمایسین، کتوکونازول، ریتوناویر و کینیدین افزایش داد.

مکانیسم‌های فارماکودینامیک

وقتی که داروهایی که از لحاظ فارماکولوژیک اثرات مشابهی دارند، به‌طور همزمان تجویز شوند، اغلب پاسخ افزایش یافته یا سینرژیک مشاهده می‌شود. امکان دارد که دو دارو برای تولید چنین اثراتی روی یک گیرنده اثر بگذارند یا روی گیرنده‌های مختلف اثر کنند. از دیدگاه تئوری، داروهایی که بر همان گیرنده یا فرآیند عمل می‌کنند، معمولاً اثر افزایشی دارند، برای مثال بنزودیازپین‌ها به‌علاوه باربیتورات‌ها، داروهایی که بر گیرنده‌های مختلف یا فرآیندهای مجزا عمل می‌کنند، ممکن است سینرژیست باشند، مانند نیترات‌ها به‌علاوه سیلدنافیل یا سولفونامید به‌علاوه تری‌متوپریم. بالعکس مصرف همزمان داروهایی که اثرات فارماکولوژیک عکس هم دارند، می‌تواند به کاهش پاسخ به هر دو یا یکی از داروها منجر شود. برهمکنش‌های فارماکودینامیکی داروها در طب بالینی نسبتاً شایع است، اما درک فارماکولوژی داروهای مورد نظر می‌تواند بروز عوارض جانبی را به حداقل برساند. برای این امر می‌توان برهمکنش‌های دارویی را پیش‌بینی کرد و اقدام مقتضی را به‌عمل آورد.

سمیت ترکیبی

استفادهٔ ترکیبی از دو دارو یا بیشتر، که هر کدام از آنها روی اندام‌های مشابه اثرات سمی دارند، می‌تواند به میزان زیادی آسیب بافتی را افزایش دهد. به‌عنوان مثال همزمان دو داروی نفروتوکسیک، حتی اگر دوز هر کدام از آنها به تنهایی برای ایجاد مسمومیت کلیوی کافی نباشد، می‌توانند منجر به ایجاد مسمومیت کلیه بشود. به‌علاوه، برخی داروها می‌توانند موجب افزایش اثرات سمی داروی دیگر روی یک اندام شوند، اگرچه خودشان به تنهایی هیچ اثر سمی روی آن اندام نداشته باشند.

پیوست: واکسن‌ها، ایمونوگلوبولین‌ها و سایر محصولات پیچیدهٔ بیولوژیک

واکسن‌ها و محصولات بیولوژیک وابسته، گروه مهمی از ترکیباتی هستند که پل ارتباطی بین علومی از قبیل میکروبیولوژی، بیماری‌های عفونی، ایمونولوژی و ایمونوفارماکولوژی برقرار کرده‌اند. در این فصل فهرستی از مهم‌ترین این محصولات تهیه شده است. برای کسب اطلاعات کامل‌تر خواننده می‌تواند به مراجع موجود در انتهای پیوست مراجعه کند.

ایمن‌سازی فعال

تزریق آنتی‌ژن به میزبان برای القاء شکل‌گیری آنتی‌بادی و ایمنی سلولی، ایمن‌سازی فعال نامیده می‌شود. هدف از ایمن‌سازی، القاء حفاظت علیه بسیاری از عوامل عفونت‌زا با استفاده از مواد غیر فعال شده (کشته شده) یا عوامل ضعیف شدهٔ زنده است. (جدول A-۱). از ویژگی‌های مورد انتظار یک ایمونوژن* ایده‌آل می‌توان به جلوگیری کامل از بروز بیماری، جلوگیری از حالات ناقلی، ایجاد ایمنی طولانی مدت با حداقل (انجام) ایمونیزاسیون، عدم عوارض و مناسب‌بودن برای ایمونیزاسیون گروهی (مانند ارزان‌بودن و استفادهٔ آسان) اشاره کرد. ایمن‌سازی فعال به‌طور معمول بر ایمن‌سازی غیرفعال ترجیح داده می‌شود. زیرا معمولاً سطوح بیشتری از آنتی‌بادی و به مدت‌های طولانی‌تر ایجاد می‌شوند، تعداد دفعات ایمن‌سازی کمتری مورد نیاز است، و در برخی مواقع ایجاد همزمان ایمنی سلولی با تولید آنتی‌بادی مورد نظر است. به هر صورت ایمن‌سازی فعال به زمان نیاز دارد و بنابراین بیشتر در موقع ایجاد تماس میزبان با ایمونوژن ویژه (مانند زمان تماس تزریقی بدن با هپاتیت B، همزمان IgG هپاتیت B و ایمونیزاسیون فعال برای جلوگیری از ایجاد بیماری به فرد داده می‌شوند)، ایمن‌سازی فعال توصیه نمی‌شود.

توصیه‌های کنونی برای ایمن‌سازی فعال معمول در کودکان در جدول A-۲ ارائه شده‌اند.

ایمن‌سازی غیرفعال

ایمن‌سازی غیرفعال شامل انتقال ایمنی به یک میزبان با استفاده از محصولات ایمونولوژیک که از پیش تشکیل شده است. از دیدگاه عملی، از آنجایی که تزریق غیرفعال اجزای سلولی سیستم ایمنی از لحاظ تکنیکی مشکل است و ممکن است واکنش‌های پیوند علیه میزبان ایجاد شود، تنها از ایمونوگلوبولین‌ها برای ایمن‌سازی غیرفعال استفاده می‌شود. البته محصولات سلولی سیستم ایمنی (مانند اینترفرون‌ها) نیز در درمان طیف وسیعی از بیماری‌های هماتولوژیک و عفونی کاربرد دارند (فصل ۵۵ را ببینید).

ایمن‌سازی غیرفعال با آنتی‌بادی‌ها با استفاده از ایمونوگلوبولین‌های انسانی یا حیوانی با درجات خلوص مختلف انجام می‌شود این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند شامل تیترهای نسبتاً بالایی از آنتی‌بادی علیه یک آنتی‌ژن اختصاصی یا همانند ایمونوگلوبولین‌های ذخیره‌ای[1]، می‌توانند شامل همان آنتی‌بادی‌هایی باشد که در بیشتر افراد یافت می‌شود. ایمن‌سازی فعال برای (۱) افرادی که قادر به ایجاد آنتی‌بادی در بدن خود نیستند (مانند مبتلایان به آگاماگلوبولینمی مادرزادی)، (۲) جلوگیری از بیماری در موقعی که زمان کافی برای ایمنی‌سازی فعال وجود ندارد (برای مثال پس از تماس)، (۳) برای درمان بیماری‌های خاصی که به‌طور معمول با ایمنی‌سازی جلوی آنها گرفته می‌شود (مانند کزاز) و (۴) به‌منظور درمان شرایطی که در آنها ایمنی‌سازی فعال غیرممکن یا غیرعملی است (مانند مارگزیدگی)، قابل استفاده است.

- immunogen

1- Pooled immune globulin

جدول A-1 موادی که برای جهت ایمن‌سازی فعال در ایالات متحده مورد استفاده قرار می‌گیرند[1].

واکسن	نوع ماده	روش تزریق	ایمن‌سازی اولیه	یادآور (Booster)[2]	کاربردها
دیفتری ـ کزاز ـ سیاه‌سرفه بدون سلول (DTaP)	توکسوئید و اجزای غیرفعال شده باکتری	عضلانی	جدول ۲-A را ببینید	ندارد	برای همه کودکان
هموفیلوس آنفلوانزا نوع b کونژوگه (Hib)	پلی‌ساکارید باکتری کونژوگه شده با پروتئین	عضلانی	یک دوز (در مورد کودکان جدول ۲-A را ببینید)	توصیه نمی‌شود	۱. برای تمام کودکان ۲. آسپلنیا (عدم وجود طحال) و سایر شرایط در معرض خطر
هپاتیت A	ویروس غیرفعال شده	عضلانی	یک دوز (جدول ۲-A را برای برنامه‌ریزی برای کودکان ببینید) (حداقل ۴-۲ هفته قبل از مسافرت به مناطق اندمیک تزریق شود.)	برای ایجاد ایمنی طولانی‌مدت در ماه‌های ۱۲-۶	۱. مسافرت به مناطق اندمیک هپاتیت A ۲. مردان هم‌جنس‌گرا و دگرجنس‌گرا ۳. مصرف‌کنندگان داروهای ممنوع ۴. بیماری‌های مزمن کبد یا بیماری‌های مربوط به عوامل انعقادی ۵. افراد در معرض خطر عفونت شغلی ۶. افرادی که در مناطق اندمیک زندگی می‌کنند یا به آن نقاط قصد نقل مکان دارند. ۷. تماس‌های خانگی و جنسی با افراد مبتلا به هپاتیت A حاد (با گاماگلوبولین اضافی در بیماران منتخب) ۸. برای تمام کودکان ۹. افراد واکسینه نشده که پیش‌بینی می‌شود تماس نزدیکی با ویروس در طی ۶۰ روز داشته و پس از ورود به آمریکا از کشورهای با خطر آندمیک بالا
هپاتیت B	آنتی‌ژن ویروسی غیرفعال شده نوترکیب	عضلانی (در افراد مبتلا به بیماری‌های خونریزی‌دهنده تزریق جلدی قابل انجام است.)	۳ دوز در ماه‌های ۰، ۱ و ۶ (در مورد کودکان، جدول ۲-A را ببینید)	به‌طور معمول توصیه نشده است.	۱. همهٔ نوزادان ۲. نوجوانان، جوانان و بزرگسالان جوان‌تر ۳. افراد در معرض خطر شغلی، شیوهٔ زندگی یا محیط زندگی ۴. بیماران دیابتیک کمتر از ۶۰ سال ۵. بیمارانی با بیماری کلیوی مرحله آخر یا بیماری کبدی مزمن

جدول A-1 موادی که برای جهت ایمن‌سازی فعال در ایالات متحده مورد استفاده قرار می‌گیرند[1] (ادامه).

واکسن	نوع ماده	روش تزریق	ایمن‌سازی اولیه	یادآور (Booster)[2]	کاربردها
					۶. پروفیلاکسی پس از تماس ۷. تماس‌های خانگی و جنسی در افرادی با هپاتیت حاد و مزمن
ویروس پاپیلوما انسانی (HPV)	ذرات شبه ویروسی پروتئین ماژور کپسید	داخل عضلانی	سه دوز در ماه‌های ۰، ۲ و ۶ (HPV-4) یا ماه‌های ۰، ۱ و ۶ (HPV-2)	ندارد	۱. HPV-2 و HPV-4 در زنان بین ۹ تا ۲۶ سال و HPV-4 برای مردان ۲۶-۹ سال ۲. MSM در سنین ۲۶ سال ۳. در افراد مبتلا به اختلالات ایمنی در سنین ۲۶ سال
آنفلوانزا، غیرفعال شده	ویروس یا اجزای ویروسی غیرفعال شده	عضلانی یک فرم داخل جلدی برای مصرف در بالغین با سنین ۱۸ تا ۶۴ ماه موجود است.	یک دوز (کودکان زیر ۹ سال که برای اولین بار واکسن آنفلوانزا دریافت می‌کنند باید دو دوز با فاصلهٔ حداقل ۱ ماه یا ۴ هفته دریافت کنند افراد پرخطر	سالانه با واکسن همان سال	۱. تمام بزرگسالان بزرگتر از ۱۸ سال ۲. تمام کودکان ۶ ماهه تا ۱۸ ساله
آنفلوانزا، زنده ضعیف شده	ویروس زنده	داخل بینی	نصف دوز داخل هر سوراخ بینی، به کودکان ۸-۵ ساله که برای نخستین بار آنفلوانزا می‌گیرند باید حتماً دو دوز با فاصله ۱۰-۶ هفته تزریق شود.	سالانه با واکسن همان سال	افراد سالم ۴۹-۱۹ ساله که می‌خواهند علیه آنفلوانزا حفاظت شوند. ممکن است بجای واکسن غیرفعال شده در کودکان سالم ۱۸-۲ سال جایگزین گردد. به جز افراد (۱) مبتلا به آسم و (۲) آنهایی که ۲ تا ۴ ساله مبتلا به ویز در سال گذشته بوده‌اند.
سرخک - اوریون - سرخجه (MMR)	ویروس زنده	زیرجلدی	جدول A-2 را ببینید	ندارد	۱. برای تمام کودکان ۲. متولدین پس از سال ۱۹۵۶
واکسن کونژوگهٔ مننگوکوکی	پلی‌ساکاریدهای باکتریایی کونژوگه شده با توکسوئید دیفتری	عضلانی	یک دوز	هر ۵ سال در صورت ادامه وجود خطر مواجهه	۱. تمام بزرگسالان ۲. بهتر است تمام افراد ۵۵-۱۱ سال واکسن پلی‌ساکاریدی دریافت کنند (کاربردهای بیشتر واکسن پلی‌ساکاریدی مننگوکوک را ببینید)

جدول A-1 موادی که برای جهت ایمن‌سازی فعال در ایالات متحده مورد استفاده قرار می‌گیرند[1] (ادامه).

واکسن	نوع ماده	روش تزریق	ایمن‌سازی اولیه	یادآور (Booster)[2]	کاربردها
					۳. افراد جوان کمتر از ۲۲ سال که به تازگی وارد دانشگاه شده و در خوابگاه زندگی می‌کنند. ۴. سربازان ارتش
واکسن پلی‌ساکاریدی منتگوکوکی	پلی‌ساکاریدهای باکتریایی متعلق به سروتیپ‌های A/C/Y/W-135	زیرجلدی	یک دوز	اگر تماس‌های پرخطر ادامه داشته باشد هر ۵ سال یک بار انجام شود.	۱. مسافرین به مناطق اپیدمی بیماری‌های منتگوکوکی ۲. مبتلایان به آسپلنی، نقص کمپلمان (سری دو دوز) ۳. میکروبیولوژیست‌هایی که به‌صورت معمول در معرض ایزوله‌های نایسریامننژیتیدیس قرار دارند.
واکسن کونژوگه پنوموکوکی	پلی‌ساکاریدهای باکتریایی کونژوگه شده با پروتئین	عضلانی یا جلدی	جدول A-2 را ببینید	ندارد	۱. برای تمام کودکان ۲. بالغین مبتلا به وضعیت اختلال ایمنی آسپلنی، نشت مایع مغزی ـ نخاعی یا ایمپلنت Cochlear
واکسن پلی‌ساکاریدی پنوموکوکی	پلی‌ساکاریدهای باکتریایی متعلق به ۲۳ سروتیپ	عضلانی یا زیرجلدی	یک دوز	در بیماران در معرض خطر بالا، پس از ۵ سال تکرار شود.	۱. بزرگسالان ۶۵ ساله و مسن‌تر ۲. افراد در معرض خطر فزایندهٔ بیماری‌های پنوموکوکی یا دشواری‌های ناشی از آن
واکسن پولیوویروس غیر فعال شده (IPV)	ویروس غیر فعال شده هر سه سروتیپ	جلدی	برای بچه‌ها جدول A-2 را ملاحظه کنید. بزرگسالان دو دوز مجزا با فاصله ۴ تا ۸ هفته و دوز سوم، ۶ تا ۱۲ هفته بعد از دوز دوم	یک دوز یادآور برای بزرگسالان که در معرض خطر زیاد مواجهه قرار دارند.	۱. برای تمام کودکان ۲. بزرگسالانی که در گذشته واکسینه نشده‌اند و در معرض خطر تماس‌های شغلی یا محیطی با پولیوویروس‌ها قرار دارند.
هاری	ویروس غیر فعال شده	عضلانی (IM)	**پیش از مواجهه:** ۳ دوز در روزهای ۰، ۷ و ۲۱ یا ۲۸ **پس از مواجهه:** ۴ دوز در روزهای ۰، ۳، ۷، ۱۴	آزمون‌های سرولوژیک هر ۶ ماه به مدت ۲ سال در افراد در معرض خطر	۱. **پیش از مواجهه:** پروفیلاکسی در افرادی که در معرض خطر تماس، سگ‌های هار هستند. ۲. **پس از مواجهه:** پروفیلاکسی (تزریق با ایمونوگلوبولین هاری در افرادی که از قبل واکسینه نشده‌اند)

جدول A-1 موادی که برای جهت ایمن‌سازی فعال در ایالات متحده مورد استفاده قرار می‌گیرند[1] (ادامه).

واکسن	نوع ماده	روش تزریق	ایمن‌سازی اولیه	یادآور (Booster)[2]	کاربردها
روتاویروس	ویروس زنده	خوراکی	جدول A-۲ را ببینید	ندارد	برای تمام شیرخواران
کزاز ـ دیفتری[3] (DT یا Td)	توکسوئید	عضلانی	دو دوز مجزا با فواصل ۸-۴ هفته و دور سوم ۱۲-۶ ماه پس از دوز اول	هر ۱۰ سال	۱. تمام بزرگسالان ۲. پروفیلاکسی پس از مواجهه در صورتی که بیش از ۵ سال از آخرین دوز گذشته باشد.
کزاز، دیفتری، سیاه‌سرفه (Tdap)	توکسوئید و اجزاء باکتریایی غیرفعال شده	داخل عضلانی	یک دوز Tdap را در تمام بالغین جایگزین Td کنید	ندارد	تمام بزرگسالان زنان باردار بایستی یک دوز را به ازای هر حاملگی دریافت کنند (در طول ۳۶-۲۷ هفته حاملگی ترجیحاً مصرف شود).
حصبه، Ty21 خوراکی	باکتری زنده	خوراکی	۴ دوز یک روز در میان	۴ دوز هر ۵ سال یکبار	خطر مواجهه با تب حصبه
تیفوئید، پلی‌ساکارید کپسولی Vi	پلی‌ساکارید باکتریایی	عضلانی	یک دوز	هر دو سال	خطربودن در معرض تب حصبه
آبله مرغان	ویروس زنده	زیرجلدی	۲ دوز جداگانه با فاصله ۸-۴ هفته برای افرادی که بیش از ۱۳ سال عمر دارند. (در مورد کودکان جدول A-۲ را ببینید)	ناشناخته	۱. برای تمام کودکان ۲. افرادی که بیش از ۱۳ سال دارند و سابقهٔ ایمونیزاسیون یا عفونت با آبله مرغان ندارند.
تب زرد	ویروس زنده	جلدی	یک دوز، ۱۰ سال تا ۱۰ روز قبل از مسافرت	هر ۱۰ سال	۱. پرسنل آزمایشگاه که ممکن است در معرض ویروس تب زرد باشند. ۲. مسافرت به مناطقی که تب زرد در آنجا اتفاق افتاده است.
زونا (زوستر)	ویروس زنده	زیرجلدی	یک دوز	ندارد	تمام بزرگسالان ۶۰ ساله یا مسن‌تر

۱. دوزاژ یک محصول خاص از جمله تفاوت در دوزاژ برحسب سن، بهتر است که از راهنمای داخل جعبهٔ واکسن خوانده شود.

۲. یک دوز، مگر این که مطلب دیگری قید شده باشد.

۳. سه نوع واکسن Hibکونروگه (۱) واکسن Hibکونزوگه اولیگوساکاریدی (HbOC) (۲) پلی‌ریبوزموربیتول فسفات تتانوس کونژوگه (PRP-T) و (۳) واکسن هموفیلوس آنفلوآنزا نوع ط کونژوگه (پروتئین کونژوگه منتگوکوک) (PRP-OMR) موجود است.

۴. دو نوع واکسن HPV به منظور کاربردموجود است: (۱) واکسن ۴ ظرفیتی (HPV4) جهت پیشگیری از واژن سرونکسیر و کاهش دهانه رحم (در زنان) و اندام تناسلی (در زنان و مردان) و (۲) واکسن در ظرفیتی HPV2 جهت پیشگیری از سرطان گردن رحم در زنان

۵. Td: توکسوئیدهای کزاز و دیفتری برای استفاده در افراد زیر ۷ سال نسبت به DPT و DT، توکسوئید دیفتری کمتری دارد)، DT = توکسوئیدهای کزاز و دیفتری برای استفاده در افراد >۷ سال (میزان توکسوئید دیفتری DPT است.

جدول A-۲ جدول ایمنی‌سازی‌های معمول توصیه شده برای کودکان[1]

سن	ایمنی‌سازی	ملاحظات
از تولد تا ۲ ماهگی	واکسن هپاتیت B (HBV)	**نوزادان تازه تولد یافته از مادران سرونگاتیو:** تزریق خوراکی باید در بدو تولد انجام شود، و دوز بعدی حداقل ۴ هفته پس از دوز اول به‌کار برده شود. **نوزادان تولد یافته از مادران سروپازیتیو:** نخستین دوز باید ۱۲ ساعت پس از تولد (باایمونوگلوبولین هپاتیت B) تزریق شود، و دوز دوم در سن ۲-۱ ماهگی و دوز سوم در ۱۸-۶ ماهگی تزریق شود.
۲ ماهگی	توکسوئیدهای دیفتری و کزاز واکسن سیاه زخم آسلولار (DTaP)، واکسن پولیوویروس غیرفعال شده (IPV)، واکسن کونژوگهٔ هموفیلوس آنفلوانزا نوع b، (Hib)[1] واکسن کونژوگه پنوموکوکی (PCV)، واکسن روتاویروس (RV)[2]	
۲-۱ ماهگی	HBV	دوز دوم باید حداقل ۴ هفته پس از دوز اول تزریق شود.
۴ ماهگی	DTaP, Hib[1],IPV, PCV, RV[2]	
۶ ماهگی	DTaP, Hib[1], PCV, RV[2]	دوز سوم RV در شرایطی ضروری است که RV-5 برای یک یا دو قسمت از دو دوز اول به کار گرفته شود.
۱۸-۶ ماهگی	HBV, IPV، آنفلوانزا	دوز سوم HBV باید حداقل ۱۶ هفته پس از دوز اول و حداقل ۸ هفته پس از دوز دوم اما نه قبل از ۶ ماهگی تزریق شود. واکسن آنفلوانزا باید به‌طور سالانه برای کودکانی با سن ۶ ماه تا ۱۸ سال، مورد استفاده قرار گیرد. واکسن زنده تخفیف حدت یافته را نمی‌توان تا ۲ سال اول تجویز کرد
۱۵-۱۲ ماهگی	واکسن سرخک ـ اوریون ـ سرخجه (MMR)، Hib[1] و PCV	دوز اول MMR را می‌توان در ۶ تا ۱۱ ماهگی پیش از خروج از آمریکا و پیش از مهاجرت تزریق کرد. این نوزادان بایستی ۲ دوز اضافه در فواصل معمول دریافت کنند. کودکان ۱۲ ماه یا بیشتر بایستی دوز دومی را حداقل ۴ هفته پس از دوز اولیه پیش از خروج از آمریکا برای مسافرت بین المللی مصرف شود.
۱۸-۱۲ ماهگی	DTaP در ۱۸-۱۵ ماهگی	DTaP را می‌توان از سن ۱۲ ماهگی تجویز کرد درصورتی که حداقل ۶ ماه از دوز سوم گذشته باشد.
۲۳-۱۲ ماهگی	واکسن هپاتیت A	دو دوز مجزا ≤۶ ماهگی
۶-۴ سالگی	واکسن واریسلا، DTaP IPV, MMR	دوز دوم MMR باید به‌طور روتین در ۶-۴ سالگی تزریق شود و می‌تواند در هر ویزیتی که حداقل ۴ هفته با تزریق دوز اول فاصله داشته باشد، داده شود. دوز دوم نباید دیرتر از سن ۱۲-۱۱ سال تزریق شود.
۱۲-۱۱ سالگی	واکسن کزاز، دیفتری، سیاه‌سرفه (Tdap)، واکسن ویروس پاپیلوما انسانی (HPV)[3]، واکسن کونژوگه مننگوکوکی (MCV)	سه دوز از HPV باید در ماه‌های ۲-۱ و ۶ ماه و می‌توان در ابتدای ماه نهم تجویز شود مصرف شود HPV4 بایستی در مردان ۱۸-۹ سالگی جهت کاهش احتمال عفونت تناسلی مصرف کرد. تجویز یک دوز Tdap در بالغین باردار در طول هفته‌های ۳۶-۲۷ حاملگی مصرف شود. دوز یادآور MCV بایستی در سن ۱۶ سالگی تجویز شود.

۱. سه نوع واکسن کونژوگه Hib برای استفاده موجود هستند: a) واکسن کونژوگه الیگوساکاریدی ـ Hib (HbOC)، b) کونژوگه توکسوئیدی پلی‌ریبوزیل ریبیتول فسفاتتنانوس (PRP-T) و C) واکسن کونژوگهٔ هموفیلوس آنفولانزا نوع b (کونژوگهٔ پروتئینی مننگوکوکی) (PRP-OMP) بچه‌های ایمونیزه شده با PRP-OMP در سنین ۲ و ۴ ماهگی به دوز دیگری در ۶ ماهگی نیاز ندارند. PRP-T بایستی تنها به عنوان دوز یادآور در کودکان با سنین ۱۲ تا ۱۵ ماهگی مصرف شود.

۲. دو واکسن RV برای کاربرد موجود است: (۱) RV-1 (روتاریکس) مونووالانت زنده، خوراکی، واکسن انسانی روتاویروس به عنوان ۲ سری مصرف به تأیید رسیده است و (۲) RV-5 (روتا تک) پنتاوالانت زنده، خوراکی، انسانی ـ گاوی که به صورت ۳ سری مصرف در کنترل روتاویروس به تأیید رسیده است.

اقتباس از: MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62(SUPP11) 57:Q-1

۳. دو نوع واکسن HPV برای کاربرد در دسترس است. (۱) واکسن ۴ گانه (HPV4) جهت پیشگیری از سرطان گردن رحم، واژن و دهان رحم (در زنان) و اندام تناسلی (در مردان و زنان) و واکسن (۲) دوگانه (HPV2) جهت پیشگیری از سرطان گردن رحم در زنان

به‌ندرت تزریق ایمونوگلوبولین‌های انسانی مشکل‌آفرین می‌شوند. این‌گونه تزریق‌ها درد متوسطی ایجاد می‌کنند و به‌ندرت ممکن است آبسه‌های استریل در محل تزریق شکل بگیرند. افت موقت فشارخون و خارش نیز گاهی در پی تزریق محصولات وریدی ایمونوگلوبولین‌ها (IVIG)[1] محتمل است، اما بیشتر خفیف است. افراد مبتلا به برخی کمبودهای ایمونوگلوبولین‌های خاص (مانند کمبود IgA) گاهی ممکن است واکنش‌های افزایش حساسیتی به تزریق نشان دهند که درمان را محدود می‌کند. به‌طور قراردادی ایمونوگلوبولین‌های تزریقی شامل تجمعاتی از IgGها هستند که می‌توانند در صورت تزریق وریدی واکنش‌های شدیدی را در میزبان موجب شوند. اگر آنتی‌بادی‌هایی که به‌صورت غیرفعال به‌کار برده می‌شوند، از سرم‌های حیوانی تهیه شده باشند، واکنش‌های افزایش حساسیتی مختلفی از آنافیلاکسی تا بیماری سرم ممکن است اتفاق بیفتند. با ایمونوگلوبولین‌های بسیار خالص شده، به‌ویژه از منشأ جوندگان[2] یا پستانداران[3] جونده، احتمال بروز چنین واکنش‌هایی به حداقل می‌رسد. جهت اجتناب از واکنش‌های آنافیلاکتیک، باید آزمایش‌های مربوط به ایجاد واکنش‌های افزایش حساسیتی به سرم حیوانات انجام شود. اگر محصول جایگزین در دسترس نباشد و تزریق یک آنتی‌بادی خاص نیز ضروری باشد، می‌توان از حساسیت‌زدایی[4] بهره گرفت.

آنتی‌بادی‌هایی با منشأ سرم انسان نه تنها خطر واکنش‌های افزایش حساسیتی را کم می‌کنند، بلکه نسبت به آنتی‌بادی‌های حیوانی (نیمه عمر کوتاه از ۷–۵ روز)، نیمه عمر طولانی‌تری در بدن انسان (حدود ۲۳ روز برای آنتی‌بادی‌های IgG) دارند. از این رو دوزهای بسیار کمتری از آنتی‌بادی‌های انسانی می‌توانند غلظت‌های درمانی را برای چندین هفته ایجاد کنند و این مزایا دلیل تمایل به استفاده از آنتی‌بادی‌های انسانی برای ایمنی غیرفعال تا حد امکان است. مواد موجود برای استفاده در ایمونیزاسیون غیرفعال در جدول ۳ـA خلاصه شده‌اند.

مسئولیت قانونی عوارض جانبی

آگاه‌کردن بیمار از خطرات ایمن‌سازی جزء مسئولیت‌های پزشک است و اوست که باید واکسن‌ها و آنتی سرم‌ها را تحت شرایط مناسب و معین برای بیمار تجویز کند. ممکن است پزشک برای ارزیابی بروز خطرات و واکنش‌های ناخواسته نیاز به آزمون‌های پوستی داشته باشد. تعدادی از خطرات تشریح شده، در حال حاضر غیرقابل پیشگیری هستند، اما مزایای پذیرفتن آنها برای جامعه و بیمار بیشتر از خطرات معمول تجویز ایمونوگلوبولین‌ها (برای مثال در مورد واکسن‌های کزاز و آنفلوانزا) می‌باشد.

کارخانه‌های سازنده از لحاظ قانونی مسئولیت استانداردبودن محصولات بیولوژیکی را برعهده دارند. جو قضایی فعلی در ایالات متحده و نظارت‌های قانونی متعدد از طرف ناظران سازمان‌های بهداشت و سلامت موجب شده که بسیاری از کارخانه‌ها از تولید داروهای کم مصرف اما با ارزش از لحاظ درمانی مانند واکسن‌ها خودداری کنند. از آنجا که تولید و فروش این گونه محصولات تحت نظارت و تأییدیه‌های دقیق سازمان‌های دولتی از قبیل کمیتهٔ عمومی مشورتی جراحان برای فعالیت‌های ایمن‌سازی و سازمان غذا و دارو (FAD) قرار دارد، واکنش‌های بسیار نادر به این محصولات که زیر نظر نظارت‌ها و دستورات دولت تولید و تجویز شده‌اند، از لحاظ قانونی هم مورد پذیرش و غیر قابل پیشگیری هستند.

ایمن‌سازی‌های توصیه شده برای بزرگسالان مسافر (عازم به سفر)

هر فرد بزرگسالی چه مسافر باشد و چه نباشد، باید با توکسوئید (شبه سم) کزاز، ایمونیزه شود، و همچنین باید علیه بیمارهای فلج اطفال، سرخک (برای متولدین پس از ۱۹۵۶) و دیفتری نیز کاملاً ایمونیزه شده باشد. به‌علاوه، هر مسافری می‌بایست ایمن‌سازی‌های ضروری از طرف مراجع بهداشتی کشور مقصد را به‌طور کامل انجام داده باشد. فهرست این موارد در کتابچهٔ اطلاعات بهداشتی برای مسافرت‌های بین‌المللی که از طرف قسمت سرپرستی اسناد، ادارهٔ چاپ دولتی ایالات متحده، واشنگتن دی‌سی (DC) ۲۰۴۰۲ چاپ شده، موجود است. همچنین وب‌سایت /http://wwwnc.cdc.gov/travel نیز در این زمینه مفید است. توصیه‌های پزشکی برای داروها[5] و درمان‌ها نیز به‌صورت دوره‌ای دست‌نامه توصیه‌های به‌روزشده‌ای را برای مسافران بین‌المللی در اختیار قرار می‌دهد. (Treatment guidelines from the medical letter 2006;4:25 را ببینید) ایمن‌سازی‌های انجام شده برای مسافرت باید حتماً در یک کارت تأییدیه بین‌المللی ثبت شود. توجه: واکسن آبله برای هیچ مسافرتی و به هیچ مقصدی توصیه نمی‌شود.

1- Intravenous immune globulin
2- Rodent 3- Lagomorph
4- Desensitization
5- The medical letter on drugs and therapeutics

جدول ۳-A مواد مورد استفاده برای ایمنی‌سازی غیر فعال

کاربرد	محصول	دوزاژ	ملاحظات
نیش عنکبوت بیوهٔ سیاه	پادزهر (latrodectus mactans) اسبی	یک ویال (۶۰۰۰ واحد) IV یا IM. برخی بیماران نیازمند تکرار دوز هستند	برای افراد مبتلا به بیماری قلبی عروقی فوق حساس و افراد در سن <۱۶ یا > ۶۰ سال
پیوند مغز استخوان	ایمونوگلوبولین (وریدی [IV])[۲]	۵۰۰mg/kg وریدی در روزهای ۷ و ۲ قبل از پیوند و سپس هفته‌ای یک بار تا ۹۰ روز بعد از پیوند	پروفیلاکسی برای کاهش خطر عفونت، پنومونی بینابینی و بیماری پیوند علیه میزبان حاد در بزرگسالان تحت پیوند مغز استخوان
بوتولیسم	آنتی‌توکسین (پادزهر سم) بوتولیسم، اسبی نوع A-G	مشاوره با CDC[۳]	درمان بوتولیسم از CDC قابل تهیه است. امکان واکنش‌های سرمی وجود کمتر از ۱ درصد است. در درمان بیماران کمتر از یک سال و بوتولیسم نوزادان که مبتلا به بوتولیسم B یا A شوند کاربرد دارد.
لوسمی لنفوسیتی حاد (CLL)	ایمونوگلوبولین (وریدی)[۲]	۴۰۰mg/kg به‌صورت IV هر ۴-۳ هفته، دوزاژ باید در صورت وجود عفونت‌های باکتریایی به میزان بالاتری تجویز و تنظیم شود.	برای بیماران CLL با هیپوگاماگلوبولینمی و سابقهٔ حداقل یک عفونت باکتریایی شدید
سایتومگالوویروس (CMV)	ایمونوگلوبولین سایتومگالوویورس (وریدی)	به راهنمای دوزدهی کارخانهٔ سازنده مراجعه شود.	پروفیلاکسی عفونت CMV در بیماران تحت پیوند برای مغز استخوان کلیه، کبد، ریه، پانکراس و قلب
دیفتری	آنتی‌توکسین دیفتری، اسبی	۱۲۰/۰۰۰-۲۰/۰۰۰ واحد IV یا IM بسته به‌شدت و طول دورهٔ بیماری	درمان اولیه دیفتری تنفسی از CDC[۳] قابل تهیه است. واکنش‌های آنافیلاکتیک در ≥۷٪ از بزرگسالان و واکنش‌های سرمی در ≥۱۰-۵٪ از بزرگسالان دیده می‌شود.
هپاتیت A	ایمونوگلوبولین (عضلانی)	**پروفیلاکسی پیش از مواجهه،** IM ،۰/۰۲mL/kg برای خطر پیش‌بینی شده در ≤۳ ماه، ۰/۰۶mL/kg برای خطر پیش‌بینی شده در >۳ ماه، برای تماس‌های ادامه‌دار، هر ۶-۴ ماه تکرار شود. **پس از تماس:** ۰/۰۲mL/kg به محض امکان پس از تماس تا حداکثر ۲ هفته	پروفیلاکسی‌های پیش و پس از تماس برای هپاتیت A در دسترس‌بودن واکسن هپاتیت A، همواره نیاز به پروفیلاکسی بیش از مواجهه را کاهش داده است. بیماران با سنین بالاتر از ۴۰ سال بایستی هپاتیت A را به علاوه‌ایمونوگلوبولین برای مواقع پیش و پس از تماس دریافت کنند.
هپاتیت B	ایمونوگلوبولین هپاتیت B (HBIG)	IM ۰/۰۶mL/kg به محض امکان پس از تماس تا حداکثر ۱ هفته بعد در مورد تماس‌های جلدی یا ۲ هفته در مورد تماس‌های جنسی، ۰/۵mL، IM در طول ۱۲ ساعت پس از تولد برای تماس‌های حول و حوش تولد	برای پروفیلاکسی پس از مواجهه در افراد غیرایمن‌شده به دنبال تماس‌های جلدی، مخاطی، حول و حوش تولد واکسن هپاتیت B نیز باید تزریق شود.

جدول ۳-A مواد مورد استفاده برای ایمنی‌سازی غیر فعال (ادامه)

کاربرد	محصول	دوزاژ	ملاحظات
کودکان مبتلا به عفونت‌های HIV	ایمونوگلوبولین (وریدی)[۲]	۴۰۰mg/kg، IV هر ۲۸ روز	کودکان مبتلا به‌عفونت HIV با عفونت باکتریایی شدید اخیر یا هیپوگاماگلوبولینمی
پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک	ایمونوگلوبولین (IV)	با دوز مورد اشاره کارخانه استفاده شود، البته در مواقع به‌کارگیری موارد خاص	پاسخدهی کودکان به ITP بیشتر از بالغین است کورتیکواستروئیدها درمان انتخابی در بالغین است (البته به استثنای ITPهای حاد ناشی از حاملگی)
بیماری کاوازاکی	ایمونوگلوبولین (وریدی)[۲]	۴۰۰mg/kg، IV روزانه؛ ۴ روز متوالی در طی ۴ روز پس از پیدایش بیماری یک تک دوز ۲g/kg، IV در طول ۱۰ ساعت نیز مفید است.	در جلوگیری از آنوریسم کرونری مؤثر است. در بیمارانی که قویاً علائم بیماری کاوازاکی را دارند، استفاده می‌شود.
سرخک	ایمونوگلوبولین (IM)	**میزبان‌های طبیعی:** ۰/۲۵mL/kg، IM، **میزبان‌های مبتلا به ضعف ایمنی:** ۰/۵mg/kg IM (حداکثر ۱۵mL برای تمام بیماران)	پروفیلاکسی‌های پس از تماس (در طول ۶ روز پس از مواجهه) در تماس‌های غیرایمن با موارد حاد
پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (ITP)	ایمونوگلوبولین (وریدی)[۲]	برای هر محصول خاص باید به راهنمای دوزدهی منتشر شده از سوی کارخانهٔ سازنده مراجعه شود.	پاسخ‌دهی در کودکان مبتلا به ITP بیشتر از بزرگسالان است. به‌جز ITPهای شدید ناشی از بارداری، برای بزرگسالان کورتیکواستروئیدها درمان انتخابی هستند.
بیماری‌های نقص ایمنی اولیه	ایمونوگلوبولین (وریدی)[۲]	برای هر محصول خاص باید به راهنمای دوزدهی منتشر شده از سوی کارخانهٔ سازنده مراجعه شود.	بیماری‌های نقص ایمنی اولیه شامل نقص در آنتی‌بادی‌های خاص (مانند آگاماگلوبولینمی وابسته به X) و نقص‌های مخلوط (نقص ایمنی‌های مخلوط شدید)
هاری	ایمونوگلوبولین هاری	۲۰IU/kg، دوز کامل باید در اطراف زخم تلقیح شود و مقادیر باقی‌مانده آن باید به‌صورت IM در منطقه‌ای دور از محل تزریق واکسن (از لحاظ آناتومیک) تزریق شود.	پروفیلاکسی پس از مواجهه با هاری در افرادی که قبلاً با واکسن هاری ایمن نشده‌اند. باید حتماً با واکسن هاری ترکیب شود.
ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی (RSV)	پالی‌ویزوماب	۱۵mg/kg، IM به محض شروع فصل RSV و هر ماه یک مرتبه تا پایان فصل	برای نوزادان و کودکان کوچک‌تر از ۲۴ ماه، مبتلا به بیماری مزمن کبدی یا سابقهٔ تولد زودرس (۳۵≥ هفتگی بارداری) کاربرد دارد.
سرخجه	ایمونوگلوبولین (عضلانی)	۰/۵۵mL/kg، IM	برای زنان باردار غیرایمن در معرض سرخجه که برای آنها از لحاظ درمانی سقط توصیه نشده است. در مادری که در معرض بیماری قرار دارد، تزریق ایمونوگلوبولین از بروز سرخجه در جنین جلوگیری نمی‌کند.

جدول ۳-A مواد مورد استفاده برای ایمنی‌سازی غیر فعال (ادامه)

کاربرد	محصول	دوزاژ	ملاحظات
گـــزیدگی تـــوسط عـــقرب (سنتروروئید)	پـــادزهر ایـــمنی اسکـــورپیون $(AB)^2F$	سه ویال به صورت IV در طی ۱۰ دقیقه	بـه مـحض نـیش اسکـورپیون در سریع‌ترین زمان ممکن تجویز شود.
مارگزیدگی (مار مرجانی)	پـــادزهر (micrurus fulvius) اسبی	حداقل ۵-۳ ویال (۳۰-۵۰mL) IV که شروع تزریق بـاید در ۴ ساعت پس از نیش‌زدگی باشد. مـمکن است دوزهـای اضـافی مورد نیاز باشد.	سبب خنثی‌شدن زهر مار مرجـانی و مار مرجانی تگزاس می‌شود. تقریباً در تمام بیمارانی که > ۷ ویال دریـافت کنند، بیماری سرم اتفاق می‌افتد.
مارگزیدگی (افعی‌های سیاه)	پادزهر (crotalidae) Fab ایمنی پلی‌والان، گوسفندی	دوز اولیه ۶-۴ ویال باید در طول یک ساعت با انفوزیون وریـدی وارد بدن بیمار شود. اگر کـنترل اولیه حاصل شود باید دوباره دوز تکرار شود. پس از کنترل اولیه، بـاید هـر ۶ سـاعت یک بـار، ۲ ویال تا سه دوز تکرار شود.	برای کـنترل مـارگزیدگی خـفیف تـا مـــتوسط کـوروتالیدهای آمـریکای شمالی
کزاز	ایمونوگلوبولین کزاز	**پروفیلاکسی پس از مواجهه:** ۲۵۰ واحد IM در مورد زخم‌های شدید، یـا وقـتی کـه تـزریق بـا تأخیر انجام می‌شود، ۵۰۰ واحد توصیه می‌شود. **درمان:** ۶۰۰۰-۳۰۰۰ واحد بـه فرم IM	برای درمان کزاز و پروفیلاکسی پس از مواجهه در مورد زخم‌های غیر تمیز و غیرکوچک بـرای افـرادی کـه بـه‌طور کافی ایمونیزه نشده‌اند (کمتر از دو دوز توکسوئید کزاز یا کمتر از سه دوز از آن در صورتی که بیشتر از ۲۴ سـاعت از ایجاد زخم گـذشته بـاشد، مـورد نـیاز است.)
آبله	ایمونوگلوبولین آبله	طبق CDC[۳]	برای درمـان واکـنش‌های شـدید بـه واکـسیناسیون واکـسینیا از جـمله vaccinia eczema vaccinatum، necrosum و occular vaccinia از CDC[۳] قابل تهیه هستند.
آبله مرغان	ایمونوگلوبولین واریسلا زوستر	وزن (kg) — دوز ≤۲ — ۶۲/۵IM ۲/۱-۱۰ — ۱۲۵IM ۱۰/۱-۲۰ — ۲۵۰IM ۲۰/۱-۳۰ — ۳۷۵IM ۳۰/۱-۴۰ — ۵۰۰IM ≥۴۰ — ۶۲۵IM	**پـروفیلاکسـی پس از مـواجـهه:** ترجیحاً باید در طول ۴۸ ساعت اما نه دیرتر از ۹۶ ساعت پس از مواجهه در میزبان‌های حساس مبتلا بـه ضـعف ایمنی، برخی زنان باردار و نوزادانی که در مـوقع زایـمان در مـعرض قـرار می‌گیرند.

۱. ایمونوتراپی یا ایمونوپروفیلاکسی غیرفعال باید همیشه به محض امکان پس از مواجهه انجام شود. قبل از استفاده از سرم‌های حیوانی، از بیمار در مورد واکنش‌های افزایش حساسیتی باید سؤال شود و آزمون‌های مربوطه نیز انجام شود.

۲. مراجع ذیل را برای ملاحظه و بررسی کاربردهای دیگر ایمونوگلوبولین‌های تزریق شونده وریدی مشاهده کنید:

Ratko TA et al: Recomendations for off-label use of intravenously admiristered immunoglobulin preparations JAMA 1995; 273: 1865; and Feasby T et al: Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions Transfus Med Rev 2007; 21 (2 suppl 1) S57.

۳. مراکز کنترل و جلوگیری بیماری (Centers for disease control and prevention)

واژه‌یاب

آ

آئروسل‌ها، ۱۳۹۱
آباتاسپت، ۸۵۶
عوارض جانبی، ۸۵۷
فارماکوکینتیک، ۸۵۷
کاربردها، ۸۵۷
مکانیسم عمل، ۸۵۶
آبارلیکس، ۸۹۲
آباکاویر، ۱۱۴۲
آبراکسان، ۱۲۶۲
آبسه‌های مغزی، ۱۱۶۹
آبسیکزیماب، ۱۳۰۲
آبسیکسی‌ماب، ۸۱۷
آبشار انعقاد خون، ۸۰۳
آبی پروسی، ۱۳۴۷
آبی‌پروسی
سمیت، ۱۳۴۸
موارد مصرف، ۱۳۴۸
آبیراترون، ۹۴۰، ۹۷۴
آپرپیتانت، ۱۴۳۹
آپروتینین، ۸۲۳
آپریسو، ۱۴۴۱
آپلاستیک، ۷۹۴
آپوپتوز، ۱۲۸۱
آپوپروتئین‌های HDL، ۸۲۸
آتاپولژیت، ۱۴۵۷
آتازاناویر، ۱۱۴۳، ۱۱۵۰، ۱۵۲۰
آترواسکلروز، ۸۲۵، ۱۳۷۸
آتروفی ژنیتال، ۹۵۰
آتنولول، ۹۱۳
آتوپلکس، ۸۲۲
آتورواستاتین، ۸۳۴، ۱۱۵۴
آتوسیبان، ۸۹۶
آتوواکون، ۱۱۴۶، ۱۲۱۲
آداپلن، ۱۴۰۱
آدالیموماب، ۸۶۲، ۸۶۷
فارماکوکینتیک، ۸۶۲
کاربردها، ۸۶۲
مکانیسم عمل، ۸۶۲
آدرنورسپتورهای b، ۱۴۸۳
آدرنوسپتور، ۹۱۷
آدرنوکورتیکال، ۹۲۲، ۹۳۱
آدرنوکورتیکوتروپین، ۸۷۹، ۸۸۱
آدفوویر، ۱۱۵۹، ۱۱۶۰
آدفوویر دیپی‌واکسیل، ۱۱۵۸
آدنوپاتی، ۱۱۰۶
آدنوزین، ۱۱۶۰
آدنوزین دی‌فسفات (ADP)، ۸۰۱
آدنیلاسیون، ۱۰۸۰
آراشیدونیک اسید، ۸۴۷
آرتریت، ۱۳۷۸
آرتریت ایدیوپاتیک، ۸۶۲
آرتریت پسوریازیسی، ۸۶۲
آرتریت روماتوئید، ۸۵۸، ۱۴۷۷
آرتریت سپتیک، ۱۱۸۶
آرتزونات، ۱۲۰۶
آرتسونات، ۱۲۰۲
آرتکین، ۱۲۰۵
آرتمتر، ۱۲۰۶، ۱۲۰۷
آرتمیزینین، ۱۲۰۴، ۱۲۰۶، ۱۲۰۷
آرتمیزینین و مشتقات آن
اثرات ضد مالاریا و مقاومت، ۱۲۰۶
شیمی و فارماکوکینتیک، ۱۲۰۶
آرژینین، ۹۸۶
آرسنیت، ۱۳۳۸
آرسنیک، ۱۳۲۹، ۱۳۳۸، ۱۳۴۴، ۱۳۴۵
فارماکودینامیک، ۱۳۳۸
فارماکوکینتیک، ۱۳۳۸
مسمومیت، ۱۳۳۹
آرسیتوموماب، ۱۳۰۰
آرسین، ۱۳۳۸
آرگاتروبان، ۸۱۴
آزاپروپازون، ۸۵۶
آزاتیوپرین، ۸۵۷، ۸۶۷، ۱۲۹۳، ۱۳۰۳، ۱۴۴۴
تداخلات دارویی، ۱۴۴۵
عوارض جانبی، ۸۵۷، ۱۴۴۵
فارماکودینامیک، ۱۴۴۴
فارماکوکینتیک، ۸۵۷، ۱۴۴۴
کاربردها، ۸۵۷
کاربردهای بالینی، ۱۴۴۴
مکانیسم عمل، ۸۵۷
آزاتیوپورین، ۱۱۳۳
آزایتوپرین، ۸۶۵
آزبست، ۱۳۲۹
آزترئونام، ۱۰۵۴، ۱۱۹۲
آزمایش حساسیت، ۱۱۸۸
آزمون سرکوب دگزامتازن، ۹۳۲
آزوپروکاربازین، ۱۲۴۸
آزوسیلین، ۱۰۴۷
آزول، ۱۱۱۲، ۱۱۱۵، ۱۳۹۴
مشتقات خوراکی، ۱۳۹۶
آزول‌ها، ۱۱۱۷

شیمی و فارماکوکینتیک، ۱۱۱۷
آزول‌های موضعی، ۱۱۲۲
آزیترومایسین، ۱۰۷۱، ۱۱۶۹
آزیدوتیمیدین، ۱۱۴۶
آساکول، ۱۴۴۱
آسپاراژیناز، ۱۲۶۸
آسپارت، ۹۸۶، ۹۸۷
آسپارژین، ۹۸۵
آسپرژیلوزیس تهاجمی، ۱۱۲۱
آسپرژیلوس، ۱۱۲۰، ۱۱۸۵
آسپرین، ۸۱۷، ۱۳۵۴
آسپیرین، ۸۱۷، ۸۱۹، ۸۲۰، ۸۴۷، ۸۴۹، ۸۵۱، ۸۵۴، ۸۶۹، ۸۷۱، ۱۳۶۰
عوارض جانبی، ۸۵۱
فارماکوکینتیک، ۸۵۱
کاربردهای بالینی، ۸۵۱
مکانیسم عمل، ۸۵۱
آستروسیتوم آناپلاستیک، ۱۲۴۱
آستیمزول، ۱۰۷۳
آسکاریازیس، ۱۲۲۸
آسکاریس لومبریکوئیدس، ۱۲۲۳
آسیب مفصلی، ۱۰۹۷
آسیب هپاتوسلولار، ۱۱۰۲
آسیکلوویر، ۱۱۲۶، ۱۱۲۷، ۱۱۲۸، ۱۱۳۰، ۱۳۹۷، ۱۴۵۷
آکرودینیا، ۱۳۴۲
آکرومگالی، ۸۸۴، ۸۹۴
آکنه ولگاریس، ۱۳۹۱
آگرانولوسیتوز، ۹۱۶، ۱۲۰۵، ۱۲۱۱، ۱۲۳۲
آگونیست ـ آنتاگونیست نسبی (SERM)، ۹۶۶
آگونیست‌های دوپامینی، ۸۹۴
سمیت، ۸۹۴
فارماکوکینتیک، ۸۹۴
فارماکولوژی بالینی، ۸۹۴
موارد منع مصرف، ۸۹۴
آگونیست‌های گیرنده 5-HT4، ۱۴۲۸
آلبندازول، ۱۲۲۶، ۱۲۲۸، ۱۲۳۰، ۱۲۳۵، ۱۲۳۷
احتیاطات، ۱۲۲۸
شیمی، ۱۲۲۶
عوارض جانبی، ۱۲۲۸
فارماکوکینتیک، ۱۲۲۶
کاربردهای بالینی، ۱۲۲۸
موارد منع مصرف، ۱۲۲۸
آلبومین، ۹۲۴، ۹۴۱، ۱۳۶۶، ۱۳۷۲، ۱۳۷۹
آلپتلازها، ۸۱۶
آلدوسترون، ۹۲۲، ۹۳۷، ۹۴۱، ۹۴۲
اثرات فارماکولوژیک، ۹۳۷
اثرات فیزیولوژیک، ۹۳۷
متابولیسم، ۹۳۸
آلدوسترونیسم، ۹۳۲، ۹۴۱
آلدوسترونیسم اولیه، ۹۳۲
آلدوفسفامید، ۱۲۴۷
آلدهیدها، ۱۱۷۶
آلرژی حساسیتی نوع I، ۱۳۰۷
آلزایمر، ۹۵۰، ۱۳۷۸، ۱۳۸۲، ۱۴۷۹
آلفاسپت، ۱۳۰۱
آلکالوز، ۹۳۷، ۱۲۲۹
آلکامیدها، ۱۴۷۴
آلکیلاسیون DNA، ۱۲۴۵
آلمتوزوماب، ۱۲۹۸، ۱۲۹۹
آلندرونات، ۱۰۱۸، ۱۰۱۹، ۱۰۲۸، ۱۰۳۱
آلو، ۱۴۳۱
آلوئولیت، ۱۳۲۶
آلوپسی، ۱۴۴۵
آلوپورینول، ۸۳۹، ۸۷۲، ۸۷۳، ۸۷۴، ۱۰۳۱، ۱۱۴۳، ۱۲۵۶، ۱۲۹۳، ۱۴۴۵
احتیاطات، ۸۷۳
تداخلات، ۸۷۳
شیمی، ۸۷۲
عوارض جانبی، ۸۷۳
فارماکودینامیک، ۸۷۳
کاربردها، ۸۷۳
مقدار مصرف، ۸۷۳
آلوده کننده‌های آلی پایدار (POP)، ۱۳۱۴
آلوسترون، ۱۴۳۵
آلومینیوم، ۱۱۷۶
آلومینیوم سولفاته، ۱۴۲۵
آلومینیوم هیدروکسید، ۱۴۱۶
آلویموپان، ۱۴۳۲
آلی‌ترتینویین، ۱۴۱۲
آلیسین، ۱۴۷۷
آلی‌شدن یدید، ۹۰۳
آلیل آمین‌های موضعی، ۱۱۲۲
آلیوم ساتیووم، ۱۴۷۷
آلیین، ۱۴۷۷
آمانتادین، ۱۱۶۴، ۱۱۶۵
آمانتیافالوییدس، ۱۳۵۲
آمبوما، ۱۲۱۶
آمپرناویر، ۱۱۵۱
آمپی‌سیلین، ۱۰۴۱، ۱۰۴۳، ۱۰۴۶، ۱۰۴۷، ۱۱۹۳، ۱۳۷۲
آمفتامین، ۱۳۵۸
آمفتامین‌ها، ۱۳۵۲
آمفوتریسین، ۱۰۸۳
آمفوتریسین B، ۱۱۱۲، ۱۱۱۳، ۱۱۱۴، ۱۱۱۶، ۱۳۹۵
عوارض جانبی، ۱۱۱۵
فعالیت ضد قارچی و کاربردهای بالینی، ۱۱۱۵
مکانیسم عمل و مقاومت، ۱۱۱۳
آمفوتریسین B
شیمی و فارماکوکینتیک، ۱۱۱۳
آمنوره، ۹۵۱
آمودیاکین، ۱۲۰۵، ۱۲۰۶
آموکسی‌سیلین، ۱۰۴۳، ۱۰۴۶، ۱۰۴۷، ۱۴۲۳، ۱۴۲۷
آمیباز، ۱۲۱۷
آمیبیازیس، ۱۱۷۰
آمی‌تریپتیلین، ۱۳۵۹، ۱۴۳۴
آمیکاسین، ۱۰۷۹، ۱۰۸۲، ۱۰۸۴، ۱۰۸۶، ۱۰۸۸، ۱۱۰۶
آمیلاز، ۱۱۵۱، ۱۴۴۹
آمیلین، ۹۷۸
آمینوپنی‌سیلین، ۱۰۴۶
آمینوسالیسیلات‌ها، ۱۴۴۱، ۱۴۴۳
شیمی، ۱۴۴۱
عوارض جانبی، ۱۴۴۳
فارماکودینامیک، ۱۴۴۲
فارماکوکینتیک، ۱۴۴۲
فرمولاسیون‌ها، ۱۴۴۱
کاربردهای بالینی، ۱۴۴۳
۵- آمینوسالیسیلیک اسید (5-ASA)، ۱۱۰۶، ۱۴۴۱، ۱۴۹۵
آمینوکاپروئیک اسید، ۸۰۵، ۸۲۳

آمینوگلوتتیماید، ۹۳۸، ۹۳۹، ۹۴۰
آمینوگلیکوزید، ۱۰۵۷، ۱۰۶۰، ۱۰۷۳، ۱۰۷۹، ۱۰۸۱، ۱۰۸۲، ۱۰۸۴، ۱۰۸۵، ۱۰۸۸، ۱۱۰۵، ۱۱۹۳
خصوصیات عمومی، ۱۰۷۹
آمینوگلیکوزیدها، ۱۲۱۸، ۱۳۷۲، ۱۳۸۶
آمیودارون، ۹۱۲، ۹۱۹، ۱۰۹۶، ۱۵۲۰
آناستروزول، ۹۶۸، ۱۲۴۱، ۱۲۷۳
آنافیلاتوکسیک، ۱۲۸۵
آنافیلاکسی، ۱۴۰۴
آناکین‌را، ۸۷۵
آنالوگ آلکیل فسفوکولین، ۱۲۲۴
آنالوگ‌های پروستاگلاندین، ۱۴۲۶
شیمی، ۱۴۲۶
فارماکوکینتیک، ۱۴۲۶
آنالوگ‌های داکسی‌سیتین، ۱۲۵۴
آنتاگونیست اکسی‌توسین، ۸۹۶
آنتاگونیست‌های پورین، ۱۲۵۵
آنتاگونیست‌های سروتونین 5-HT3، ۱۴۳۸
تداخلات دارویی، ۱۴۳۸
عوارض جانبی، ۱۴۳۸
کاربردهای بالینی، ۱۴۳۸
آنتاگونیست‌های سروتونین 5HT3، ۱۴۳۷
فارماکودینامیک، ۱۴۳۷
فارماکوکینتیک، ۱۴۳۷
آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین 5-HT3، ۱۴۳۴
تداخلات دارویی، ۱۴۳۶
عوارض جانبی، ۱۴۳۶
فارماکودینامیک، ۱۴۳۵
فارماکوکینتیک، ۱۴۳۵
کاربردهای بالینی، ۱۴۳۵
آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT3، ۱۴۲۸
آنتاگونیست‌های گیرنده CCR5، ۱۱۳۵
آنتاگونیست‌های گیرنده نوروکینین، ۱۴۳۹
تداخلات دارویی، ۱۴۳۹
عوارض جانبی، ۱۴۳۹
فارماکوکینتیک، ۱۴۳۹
کاربردهای بالینی، ۱۴۳۹
آنتاگونیست‌های گیرنده GnRH، ۸۹۲
سمیت، ۸۹۳
فارماکوکینتیک، ۸۹۳
فارماکولوژی بالینی، ۸۹۳
آنتاگونیست‌های گیرنده H2، ۱۴۱۶
تداخلات دارویی، ۱۴۱۹
شیمی، ۱۴۱۷
عوارض جانبی، ۱۴۱۹
فارماکودینامیک، ۱۴۱۷
فارماکوکینتیک، ۱۴۱۷
کاربردهای بالینی، ۱۴۱۸
آنتاگونیست‌های مینرالوکورتیکوئید، ۹۴۱
آنتاگونیست‌های وازوپرسین، ۸۹۸
آنتاگونیست‌های GH، ۸۸۴
آنتاگونیست‌های H2، ۱۴۱۷، ۱۴۱۹، ۱۴۲۲
آنتاگونیسم، ۱۱۹۲
آنتراسایکلین، ۱۲۶۲
آنتراسیکلین، ۱۲۶۲، ۱۲۶۳
آنترکتومی، ۱۴۲۹
آنتی‌آندروژن، ۹۷۴
آنتی‌اسیدها، ۱۳۷۹، ۱۴۱۶
آنتی‌بادی، ۱۲۸۱، ۱۵۲۷
آنتی‌بادی‌های ضد تیموسیت، ۱۲۹۶
آنتی‌بادی‌های ضد لنفوسیت، ۱۲۹۶
آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، ۱۲۹۸
آنتی‌ترومبین، ۸۰۴، ۸۰۶
آنتی‌دیورتیک، ۱۴۵۱
آنتی‌سایکوتیک‌ها، ۱۳۴۹، ۱۳۵۹
آنتی کولینرژیک، ۱۱۶۶، ۱۳۵۲، ۱۴۳۴
آنتی‌لنفوسیتی هترولوگ، ۱۲۹۶
آنتی‌موسکارینی، ۱۳۵۸، ۱۳۸۳
آنتی‌هیستامین، ۱۱۱۵، ۱۱۶۶، ۱۲۴۸، ۱۳۵۸، ۱۴۵۷
آندروژن، ۸۸۶، ۹۲۳، ۹۳۶، ۹۵۶، ۹۶۷، ۹۷۰
اثرات فیزیولوژیک، ۹۷۱
احتیاطات، ۹۷۴
سرکوب، ۹۷۴
عوارض جانبی، ۹۷۳
فارماکولوژیک، ۹۷۱
کاربردهای بالینی، ۹۷۲
متابولیسم، ۹۷۰
موارد منع مصرف، ۹۷۴
آندروژن‌ها، ۹۳۸، ۹۷۲، ۹۷۳، ۱۵۲۰
آندروژن‌های آدرنال، ۹۳۸
آندروژنی، ۹۲۲، ۹۶۷
آندروستندیول، ۹۲۲
آندروستن‌دیون، ۹۲۲، ۹۳۸، ۹۴۵، ۹۵۶، ۹۷۰
آندوژن، ۱۴۸۸
آنزیم مبدل آنژیوتانسین، ۱۳۶۷
آنزیم HMG-CoA ردوکتاز، ۱۴۸۶
آنژیوادم، ۱۴۰۴
آنژیوتانسینوژن، ۹۵۳
آنفلوانزا، و ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، ۱۱۲۵
آنفلوانزای A، ۱۱۶۳
آنفلوانزای B، ۱۱۶۳
آنفلوانزا، ۱۵۲۷
آنمی، ۱۱۱۶، ۱۴۴۵
آنمی‌آپلاستیک، ۱۲۰۵
آنمی سلول داسی‌شکل، ۷۷۸
آنمی مگالوبلاستیک، ۱۴۴۵
آنمی‌های تغذیه‌ای، ۷۸۲
آهن، ۷۷۷، ۷۷۸، ۹۴۹، ۱۱۷۶، ۱۳۳۳، ۱۳۴۵، ۱۳۶۳
سمیت حاد، ۷۸۳
سمیت مزمن، ۷۸۳
فارماکوکینتیک، ۷۷۸
فارماکولوژی بالینی، ۷۸۱
فارماکولوژی پایه، ۷۷۸
آهن تزریقی، ۷۸۲
آهن خوراکی، ۷۸۱
آهن دکستران، ۷۸۲

ا

ابشتین بار (EBV)، ۱۱۲۶، ۱۲۴۰
اپتی‌فیباتاید، ۸۱۷
اُپرلوکین، ۷۹۵
اپلرنون، ۹۴۲
اپوتین آلفا، ۷۹۰
اپوتین بتا، ۷۹۰
اپوکسید ویتامین K، ۸۱۰
اپویتین آلفا، ۷۹۲
اپیپودوفیلوتوکسین‌ها، ۱۲۶۱
اپی‌روبیسین، ۱۲۶۲، ۱۲۷۲
اپیستورشیاز، ۱۲۳۵
اپی‌نفرین، ۱۳۰۸، ۱۴۴۸

اپی‌نفرینی، ۹۰۹
اپیوئیدها، ۱۳۴۹، ۱۳۶۴، ۱۳۶۷، ۱۳۸۲
اتازاناویر، ۱۱۵۰
اتاکرینیک اسید، ۱۰۸۳
اتامبوتول، ۱۰۹۹، ۱۱۰۳، ۱۱۰۴، ۱۱۰۸
عوارض جانبی، ۱۱۰۴
مکانیسم اثر و کاربرد بالینی، ۱۱۰۳
اتانرسپت، ۸۶۴، ۸۶۷، ۱۴۰۴
فارماکوکینتیک، ۸۶۴
کاربرد، ۸۶۴
مکانیسم عمل، ۸۶۴
اتانول، ۸۱۲، ۱۱۷۲، ۱۳۵۴، ۱۳۶۳، ۱۳۶۶
اتر، ۱۴۰۹
اتراویرین، ۱۱۴۸
اتنیل استرادیول، ۹۵۵، ۹۶۱
اتوپوساید، ۱۲۶۱، ۱۴۳۹
اتوتوکسیک، ۱۱۰۶
اتودولاک، ۸۵۳
اتوزوم، ۱۰۳۰
اتوزومال غالب، ۱۰۳۰
اتوکرین، ۸۸۱
اتیدرونات، ۱۰۱۹، ۱۰۳۱
اتیلن اکساید، ۱۱۷۸
اتیلن دی آمین تترااستیک اسید، ۱۳۴۵
اتیلن گلیکول، ۱۳۵۴، ۱۳۶۳
اتینیل استرادیول، ۹۵۱
اتیونامید، ۱۱۰۵
اثر باکتریواستاتیکی، ۱۱۸۹
اثر پس آنتی‌بیوتیکی، ۱۰۸۲، ۱۱۸۹
اجزاء گیرنده‌گلوکوکورتیکوئیدی، ۹۲۵
ادتات کلسیم دی‌سدیم، ۱۳۴۵
سمیت، ۱۳۴۶
موارد مصرف، ۱۳۴۶
ادم ریوی، ۱۳۲۶
ادم ریوی کاردیوژنیک، ۱۳۳۹
ارتاپنم، ۱۰۵۱، ۱۰۵۵
ارگانوسولفور، ۱۴۷۷
ارگانوکلره، ۱۳۲۱
ارگانوکلرین، ۱۳۲۰
ارگوسترول، ۱۱۱۳، ۱۳۹۵
ارلوتینیب، ۱۲۶۷، ۱۲۷۵
اریتروپویتین، ۷۹۰، ۷۹۲، ۹۷۳، ۱۱۱۶
شیمی، ۷۹۰
فارماکودینامیک، ۷۹۰
فارماکوکینتیک، ۷۹۰
فارماکولوژی بالینی، ۷۹۱
اریتروسیت، ۷۸۱
اریترومایسین، ۱۰۶۹، ۱۰۷۰، ۱۰۷۱، ۱۰۷۳، ۱۲۱۶، ۱۳۹۳، ۱۴۲۹، ۱۵۲۰
شیمی، ۱۰۶۹
عوارض جانبی، ۱۰۷۰
فارماکوکینتیک، ۱۰۷۰
کاربردهای بالینی، ۱۰۷۰
مکانیسم عمل و فعالیت ضد میکروبی، ۱۰۶۹
اریترومایسین استولات، ۱۰۷۰
اریترومایسین گلوسپتات، ۱۰۷۰
اریترومایسین لاکتوبیونات، ۱۰۷۰
اریترومیالژیا، ۸۹۴
اریتم (قرمزی)، ۱۲۸۶
اریتم ندوزوم، ۹۶۴
ازتیمایب، ۸۳۱، ۸۳۲، ۸۳۵، ۸۴۱
ازوامپرازول، ۱۴۲۵
ازوفاژیت، ۱۱۳۲
ازومپرازول، ۱۴۲۰
اسپاسم برونش، ۱۳۶۱
اسپکتینومایسین، ۱۰۸۷، ۱۰۸۸
اسپوروتریکس شنکی، ۱۱۸۶
اسپوروسید، ۱۱۷۸
اسپوندیلیت انکلوزاون، ۸۶۲
اسپیروکت‌ها، ۱۱۸۵
اسپیرونولاکتون، ۹۴۱، ۹۴۲، ۹۷۶
استئارات سرب، ۱۳۳۷
استئالات، ۱۰۷۰
استئوئیت فیبروزا، ۱۰۲۶
استئوآرتریت، ۱۳۸۶
استئوپروز، ۱۰۲۸
استئودیستروفی روده‌ای، ۱۰۲۷
استئودیستروفی کلیوی، ۱۰۲۸
استئوسارکوما، ۱۲۶۲
استئوکلاست، ۱۰۳۱
استئومالاسی، ۱۰۲۷، ۱۰۳۰
استئومیلیت، ۱۱۰۳
استئیت فیبروزا، ۱۰۲۷
استاتین‌ها، ۸۳۶، ۸۴۲
استافیلوکوک، ۱۰۶۸، ۱۰۷۵، ۱۳۹۱
استافیلوکوک طلایی، ۱۱۸۴
استافیلوکوکوس اورئوس، ۱۰۵۸، ۱۰۹۳، ۱۱۷۰، ۱۳۹۱
استافیلوکوکی، ۱۳۹۱
استامینوفن، ۸۱۲، ۸۶۸، ۱۳۵۲، ۱۳۵۴، ۱۳۵۶، ۱۴۵۷، ۱۴۸۲
عوارض جانبی، ۸۶۹
فارماکوکینتیک، ۸۶۸
کاربردها، ۸۶۹
مقدار مصرف، ۸۶۹
استاوودین، ۱۱۴۲، ۱۱۴۳، ۱۱۴۴، ۱۱۴۵
استرادیول، ۹۴۵، ۹۵۲، ۹۷۴
استراز هدف نوروپاتی، ۱۳۲۲
استرپتوزوسین، ۱۲۴۷
استرپتوکرامین
مکانیسم اثر و خطر سمیت باکتریایی، ۱۰۷۳
استرپتوکوک، ۱۰۶۹، ۱۰۷۵
استرپتوکوک آگالاکتیا، ۱۱۸۴
استرپتوکوک پنومونیه، ۱۱۸۴
استرپتوکوکوس اورئوس، ۱۰۵۶
استرپتوکوکوس پیوژنز، ۱۱۸۴
استرپتوکوک‌ها، ۱۳۹۲
استرپتوکوک‌های پیوژنز، ۱۰۷۲
استرپتوکوک‌های ویریدانس، ۱۱۸۴
استرپتوکوکی، ۱۰۷۰
استرپتوکیناز، ۸۰۵، ۸۱۵
استرپتوگرامین، ۱۰۷۰، ۱۰۷۳
دالفوپریستین، ۱۰۷۳
فارماکوکینتیک، ۱۰۷۳
کاربردهای بالینی و عوارض جانبی، ۱۰۷۳
کوئینوپریستین، ۱۰۷۳
استرپتوگرامین B، ۱۰۷۰
استرپتومایسیس اورکیدوس، ۱۰۶۰
استرپتومایسیس اورمیتیلیس، ۱۲۳۱
استرپتومایسیس ندوسوس، ۱۱۱۲
استرپتومایسین، ۱۰۵۶، ۱۰۷۹، ۱۰۸۳، ۱۰۸۸، ۱۰۹۹، ۱۱۰۴، ۱۱۹۳
عوارض جانبی، ۱۰۸۴، ۱۱۰۵
کاربرد بالینی، ۱۱۰۵
کاربردهای بالینی، ۱۰۸۳

استرپتومایسین سولفات، ۱۱۰۵
استرپتومایسین کاپرئولوس، ۱۱۰۵
استرس، ۹۴۴
استروئید، ۹۲۸، ۹۹۰
استروئیدهای صناعی، ۹۷۱
استروئید ۱۱-هیدروکسیلاسیون، ۹۴۰
استروژن، ۸۸۰، ۸۸۷، ۸۹۱، ۹۴۳، ۹۴۵، ۹۴۸، ۹۵۰، ۹۵۱، ۹۵۲، ۹۶۶، ۹۷۰، ۱۰۱۷، ۱۰۱۸
عوارض جانبی، ۹۵۱
فارماکوکینتیک، ۹۴۶
فرآورده، ۹۵۲
مقدار مصرف، ۹۵۲
موارد منع مصرف، ۹۵۲
استروژن‌ها، ۹۳۸، ۹۴۹، ۹۵۹، ۹۶۰
استروژن‌های صناعی، ۹۴۶
استروژن‌های طبیعی، ۹۴۵
استروژنی، ۹۲۲
استرون، ۹۴۵، ۹۴۷، ۹۵۳
استرونتیوم رانلات، ۱۰۲۱، ۱۰۳۰
استرونژیلوئیدیازیس، ۱۲۳۱، ۱۲۳۶
استرهای کلسترول، ۸۲۶
استریاهای سفید عرضی، ۱۳۳۹
استریل‌کننده‌ها، ۱۱۷۲، ۱۱۷۸
استریول، ۹۴۵، ۹۴۷، ۹۵۳
استلارا، ۱۴۰۴
استنوتروفوموناس مالتوفیلیا، ۱۱۸۴
استولات، ۱۰۷۰
استیبوگلوکونات، ۱۲۲۲
استیلاسیون، ۱۰۸۰
استیل سیستئین، ۸۶۹
استیل کولین، ۱۲۳۴
استیل کولین استراز، ۱۳۶۱
اسکوالن اپوکسیداز، ۱۳۹۵
اسکوپولامین، ۱۴۴۰، ۱۴۸۸
اسلتامیویر، ۱۱۶۴، ۱۱۶۵
اسمولول، ۱۳۶۴
اسهال، ۱۳۶۱، ۱۴۳۵
اسیترتین، ۱۴۰۲
اسید آزلائیک، ۱۴۰۲
اسید اوریک، ۸۷۳، ۸۷۴
اسید رتینوییک تمام ترانس، ۱۴۰۰
اسید سالیسیلیک، ۱۴۰۷
اسید سیالیک، ۹۷۱
اسید فورمیک، ۱۳۶۳
اسید فولیک، ۷۷۷، ۷۸۷، ۷۸۹، ۷۹۰، ۸۴۰، ۸۶۰
ساختمان، ۷۸۷
شیمی، ۷۸۷
فارماکودینامیک، ۷۸۹
فارماکوکینتیک، ۷۸۷
فارماکولوژی بالینی، ۷۸۹
اسید والپرویک، ۱۱۴۶
اسیدوز لاکتیک، ۹۹۶
اسیدوز متابولیک، ۱۳۶۰
اسیدهای صفراوی، ۹۶۰
اسیدهای هیپوریک، ۱۳۶۳
اسید هیدروکلریک (HCL)، ۱۴۱۶
اسید هیدرولاز، ۱۲۷۸
اشریشیاکولی، ۱۰۸۹، ۱۳۹۲
اشریشیاکولی توکسیکوژنیک، ۱۰۹۶
اشریشیاکولی، ۱۱۸۴
اشک ریزش، ۱۳۶۱
اصلی پورین، ۸۷۰
اغمای میکزدم، ۹۱۵
افاویرنز، ۱۱۴۷، ۱۱۴۸، ۱۱۵۲، ۱۵۲۰
افتالموپاتی، ۹۰۶، ۹۱۸
افزایش بزاق، ۱۳۶۱
افزایش تحریک کنترل شده تخمدان، ۸۸۷
افزایش حساسیت، ۱۲۸۵
افلورنیتین (دی‌فلورومتیل اورنیتین)، ۱۲۲۳، ۱۴۱۲
افلوکساسین، ۱۰۹۸
اکامسولا، ۱۴۰۰
اکترئوتاید، ۱۴۳۳، ۱۴۵۰
عوارض جانبی، ۱۴۳۴
کاربردهای بالینی، ۱۴۳۳
اکتریوتاید، ۸۸۵، ۸۹۴
اکتیوین، ۹۵۸، ۹۷۰
اکساپروزین، ۸۵۵، ۸۷۲
اکسازپام، ۱۳۸۱
اُکسازولیدینون، ۱۰۷۵
اُکسازولیدینون‌ها
عوارض جانبی، ۱۰۷۵
فارماکوکینتیک، ۱۰۷۵
کاربردهای بالینی، ۱۰۷۵
اکسالی‌پلاتین، ۱۲۶۸
اکسامنیکین، ۱۲۳۴
احتیاطات، ۱۲۳۴
عوارض جانبی، ۱۲۳۴
فارماکولوژی پایه، ۱۲۳۴
کاربردهای بالینی، ۱۲۳۴
موارد منع مصرف، ۱۲۳۴
اکسانتل پاموات، ۱۲۳۶
اکسمستان، ۹۶۸
اکسی‌بنزون، ۱۴۰۰
اکسی‌توسین، ۸۹۵، ۸۹۶
سمیت، ۸۹۶
شیمی، ۸۹۵
فارماکودینامیک، ۸۹۶
فارماکوکینتیک، ۸۹۵
فارماکولوژی بالینی، ۸۹۶
موارد منع مصرف، ۸۹۶
اکسید نیتروژن، ۱۳۱۷
اکسید نیتریک، ۱۴۷۷
اکسیدهای گوگرد، ۱۳۱۴
اکسیدهای نیتروژن، ۱۳۱۴
اکسی‌کونازول، ۱۳۹۴
اکسی‌نازول، ۱۳۹۴
اکسی‌هموگلوبین، ۱۳۵۳
اکولیزوماب، ۱۳۰۲
اکونازول، ۱۳۹۴
اکیناسه، ۱۴۷۴
اثرات فارماکولوژیک، ۱۴۷۴
احتیاطات، ۱۴۷۶
تداخلات دارویی، ۱۴۷۶
شیمی، ۱۴۷۴
عوارض جانبی، ۱۴۷۶
کارآزمایی بالینی، ۱۴۷۶
مقدار مصرف، ۱۴۷۷
اکیناسه پورپورا، ۱۴۷۴
اکینوکاندین‌ها، ۱۱۱۲، ۱۱۲۰
شیمی و فارماکوکینتیک، ۱۱۲۰
کاربردهای بالینی و عوارض جانبی، ۱۱۲۱
مکانیسم عمل، ۱۱۲۰
اکینوکوکوس گرانولوزوس، ۱۲۲۸
اکینوکوکوس مولتیلولوکاریس، ۱۲۲۸

اگرانولوسیتوز، ۹۱۲
اگزالات، ۱۰۲۲
اگزالات کلسیم، ۱۰۳۲
اگزالوری روده‌ای، ۱۰۳۲
اگزالیپلاتین، ۱۲۳۹، ۱۲۵۴، ۱۲۷۴
اگزالیک، ۱۳۶۳
الاسیکلوویر، ۱۱۲۶
الترومبوپاگ، ۷۹۶
الفاسپت، ۱۴۰۳
الکل، ۸۳۰، ۸۳۳، ۸۳۶، ۹۳۳، ۱۳۵۰، ۱۴۰۹
الکل دهیدروژناز، ۱۳۶۳
الکل‌ها، ۱۱۷۲
الگزیر، ۱۳۷۴
الیوتروزید، ۱۴۸۰
اُمالیزوماب، ۱۳۰۱
امپرازول، ۸۵۳، ۸۵۶، ۱۴۲۰، ۱۴۲۳، ۱۵۲۰
امتری‌سیتابین، ۱۱۴۲، ۱۱۴۴، ۱۱۶۰
امتین، ۱۲۱۶، ۱۲۱۹
انتاموباهیستولیتیکا، ۱۲۲۳
انتروباکتر، ۱۱۸۴، ۱۳۹۲
انتروکوک، ۱۰۷۵
انتروکوکوس فاسیوم، ۱۰۵۶، ۱۰۸۵
انتروکوکوس فکالیس، ۱۰۸۵
انتی‌کاویر، ۱۱۵۹، ۱۱۶۰
انجمن دیابت امریکا، ۹۸۹
اندانسترون، ۱۴۳۵، ۱۴۳۸
اندوسیتوز، ۸۲۷
اندوکاردیت، ۱۰۷۰، ۱۱۰۳
اندوکاردیت باکتریایی، ۱۱۸۶
اندومتریوز، ۸۹۱، ۹۶۸
انسولین، ۸۳۰، ۸۸۱، ۹۲۸، ۹۵۴، ۹۶۱، ۹۷۸، ۹۸۰، ۹۸۱، ۹۹۰، ۹۹۱، ۱۲۴۷، ۱۴۳۳
  انواع عمده، ۹۸۳
  تجزیه، ۹۸۱
  ترشح، ۹۸۰
  درمان، ۹۸۸
  رژیم، ۹۸۹
  شیمی، ۹۸۰
  طول اثر فرآورده، ۹۸۳
  عوارض، ۹۹۰
  گیرنده، ۹۸۱
انسولین آسپارت، ۹۸۵، ۹۸۷
انسولین دتمیر، ۹۸۷، ۹۸۸
انسولین رگولار، ۹۸۵، ۹۸۶، ۹۸۷
انسولین سریع‌الاثر، ۹۸۵
انسولین کوتاه اثر، ۹۸۶
انسولین گلارژین، ۹۸۶
انسولین گلولیزین، ۹۸۵، ۹۸۷
انسولین لیسپرو، ۹۸۵، ۹۸۷
انسولین‌های رگولار، ۹۸۶
انسولین NPH، ۹۸۶
انسولین glargine ۹۸۸
انعقاد منتشر داخل عروقی، ۸۰۵
انفارکتوس میوکارد، ۹۶۳، ۱۴۷۷
انفوویرتید، ۱۱۵۴
انوکساپارین، ۸۰۶، ۸۰۹
انوکساسین، ۱۰۹۴، ۱۵۲۰
انیدولافونجین، ۱۱۲۰
اواله، ۱۲۱۰
اوتیت میانی حاد، ۱۱۸۶
اورئیدوپنی‌سیلین، ۱۰۴۷
اورانوفین، ۸۶۷
اورتریتیت، ۱۰۷۱
اورتو - بنزیل - پاراکلروفنول، ۱۱۷۵
اورتوفتال آلدهید، ۱۱۷۷
اورتوفنیل فنول، ۱۱۷۵
اورسودیول، ۱۴۴۹، ۱۴۵۰
  عوارض جانبی، ۱۴۵۰
  فارماکودینامیک، ۱۴۵۰
  کاربرد بالینی، ۱۴۵۰
اوروسوموکویید، ۱۳۷۹
اوروکیناز، ۸۰۵، ۸۱۵
اورولیموس، ۱۲۹۱
اوره، ۱۴۰۸
اوریکوزوریک، ۸۶۹
اوزون، ۱۳۱۷
اوزون (O3)، ۱۳۱۷
اوستئوپروز، ۱۳۷۸
اوستئوکلاست، ۱۴۲۴
اوستئونکروز، ۱۰۲۰
اوستئیت فیبروزا، ۱۰۲۷
اوستکینوماب، ۱۴۰۴
اوفاتوموماب، ۱۲۹۹
اوفلوکساسین، ۱۰۹۵
اولسالازین، ۱۴۴۱
اولیگونوکلئوتوئید، ۱۳۰۲
اومپرازول، ۱۴۲۵
اونکوسرکیازیس، ۱۲۲۹، ۱۲۳۱
اونکومیکوز، ۱۱۱۹
ایباندرونات، ۱۰۱۸، ۱۰۱۹
ایبریتوموماب تیوگزتان، ۱۳۰۰
ایبوپروفن، ۸۴۹، ۸۵۴، ۱۳۸۷، ۱۴۹۱
ایبوتیلید، ۱۰۹۶
ایتراکونازول، ۱۱۱۸، ۱۱۱۹، ۱۱۲۱، ۱۱۴۳، ۱۳۹۴، ۱۳۹۶، ۱۵۲۰
ایداروبیسین، ۱۲۶۲
ایرینوتکان، ۱۱۵۱، ۱۲۵۴، ۱۲۶۱، ۱۲۶۸، ۱۲۷۴، ۱۴۳۹
ایزوپروپانول، ۱۱۷۲، ۱۱۷۷، ۱۳۵۴
ایزوپروپیل الکل، ۱۱۷۲
ایزوپروترنول، ۱۳۰۸
ایزوترتینوئین، ۱۴۰۱
ایزوکینولین، ۱۲۳۵
ایزونیازید، ۱۰۹۹، ۱۱۰۰، ۱۱۰۱، ۱۱۰۵، ۱۱۰۸، ۱۱۴۳، ۱۳۷۵، ۱۵۲۰
  اساس مقاومت، ۱۱۰۰
  عوارض جانبی، ۱۱۰۱
  فارماکوکینتیک، ۱۱۰۱
  کاربردهای بالینی، ۱۱۰۱
  مکانیسم عمل، ۱۱۰۰
ایفوسفامید، ۱۲۴۵
ایکتروس، ۱۳۷۲
ایکتیوزیس، ۱۴۰۸
ایکساپیلون، ۱۲۵۴
ایلئوس، ۱۴۱۹
ایماتینایب، ۱۴۳۹
ایماتینیب، ۱۲۶۴، ۱۲۷۰
ایمن‌سازی، ۱۵۲۱
ایمن‌سازی غیرفعال، ۱۵۲۱
ایمن‌سازی فعال، ۱۵۲۱
ایمونوگلوبولین، ۷۹۶، ۱۲۹۷، ۱۵۲۷
ایمونوگلوبولین وریدی، ۱۲۹۷
ایمونوگلوبولین‌های فوق ایمنی، ۱۲۹۷
ایمونوگلوبولین Rho(D)، ۱۲۹۷
ایمی‌پنم، ۱۰۵۱، ۱۰۵۵
ایمیدازول، ۱۱۱۷، ۱۳۹۶

ایمیکیمود، ۱۳۹۷
اینتراتکال، ۱۰۸۱، ۱۰۸۵
اینترفرون آلفا، ۱۱۲۵، ۱۱۵۶، ۱۲۷۰، ۱۳۹۷
اینترفرون‌ها، ۱۱۶۶
اینترفرون‌های آلفا، ۱۱۵۸
اینترفرون g، ۹۲۹
اینترلوکین -۱۲، ۹۲۹
اینترلوکین ۱۱ (IL-11)، ۷۹۵، ۷۹۰
اینترلولین 1b، ۱۴۸۰
اینترونتریکولار، ۱۰۸۱
اینتگرین‌ها، ۱۴۴۸
ایندومتاسین، ۸۱۲، ۸۴۹، ۸۵۴، ۸۷۱
ایندیناویر، ۱۱۴۳، ۱۱۵۱، ۱۵۲۰
اینفلکسی‌ماب، ۸۶۴، ۸۶۷
فارماکوکینتیک، ۸۶۴
کاربردها، ۸۶۴
مکانیسم عمل، ۸۶۴
اینفلیکسی‌ماب، ۱۴۰۴
اینگنول مبوتات، ۱۴۱۰
اینوتروپیک، ۱۰۰۴
اینهیبین، ۹۵۸، ۹۷۰، ۹۷۱
ایـــورمکتین، ۱۲۲۸، ۱۲۲۹، ۱۲۳۰، ۱۲۳۱، ۱۲۳۷
احتیاطات، ۱۲۳۱
شیمی، ۱۲۳۱
عوارض جانبی، ۱۲۳۱
فارماکوکینتیک، ۱۲۳۱
کاربردهای بالینی، ۱۲۳۱
موارد منع مصرف، ۱۲۳۱

ب

بـــاربیتورات‌هـــا، ۸۱۲، ۱۰۶۶، ۱۲۳۲ ۱۳۵۰، ۱۳۶۳، ۱۳۶۶، ۱۳۸۱، ۱۵۲۰
بارداری‌های چند قلویی، ۸۸۹
باز تیمین، ۱۲۴۵
بازوفیل‌ها، ۹۲۹
بازیلیکیزیماب، ۱۳۰۱
باسیتراسین، ۱۰۶۰، ۱۰۸۷، ۱۳۹۲
باسیتیدین، ۱۲۵۴
باسیل تتانوس، ۱۳۹۲
باسیل دیفتری، ۱۳۹۲
باسیلوس سوبتیلیس، ۱۰۶۰
باکتروئیدیس فراژیلیس، ۱۱۸۵
باکتریسید، ۱۰۸۵
باکتریسیدی، ۱۱۸۹
باکتریواستاتیکی، ۱۱۸۹
باکتری‌های بی‌هوازی، ۱۱۸۵
بالسالازید، ۱۴۴۱
بتابلوکرها، ۹۹۰
بتا ـ لاکتام، ۱۱۸۹
بتا ـ لاکتاماز، ۱۱۸۸
بتالاکتام‌ها، ۱۰۸۲
بتامتازون، ۱۴۰۳
بتامتازون استات ـ فسفات، ۱۴۰۵
بتامتازون دیپروپیونات، ۱۳۹۴، ۱۴۰۵
بتانکول، ۱۴۲۸
بثورات، ۱۱۲۷
بثورات ماکولوپاپولار، ۱۴۸۶
برانهاملا کاتارالیس، ۱۱۸۴
برگه دستور، ۱۴۹۱
بروژیا، ۱۲۲۹
بروژیا تیموری، ۱۲۲۹
بروژیا مالایی، ۱۲۲۹، ۱۲۳۰
بروسلوز، ۱۰۶۷، ۱۰۸۳
بروموکریپتین، ۸۹۴
برونکواسپاسم، ۱۳۱۶
برهمکنش‌های دارویی، ۱۵۰۳
بریلیوم، ۱۳۳۰
بکلومتازون، ۹۳۷
بکلومتازون دی‌پروپیونات، ۹۳۷
بگزراتون، ۱۴۱۲
بلئومایسین، ۱۲۶۳
بلاستومایسیس، ۱۱۸۵
بلاستومایکوز، ۱۱۱۸
بلوغ زودرس مرکزی، ۸۹۲
بلوک‌های عصبی ـ عضلانی، ۱۰۸۷
بنداموستین، ۱۲۴۸
بنزاتین، ۱۰۴۳
بنزالکونیوم کلرید، ۱۱۷۶
بنزایمیدازول، ۱۲۳۷
بنزایمیدازولی، ۱۲۳۷
بنزپیرین‌ها، ۱۳۶۶
بنزسترول، ۹۴۶
بنزن، ۱۳۱۹
بـــنزودیازپین‌ها، ۸۱۲، ۱۲۳۲، ۱۳۶۳، ۱۳۸۱، ۱۴۴۰
بنزوفنون‌ها، ۱۴۰۰
بنزویل پراکسید، ۱۳۹۳، ۱۴۰۲
بنزیل الکل، ۱۳۹۹
بنزیل پراکسید، ۱۴۰۲
بواسیزوماب، ۱۲۹۸، ۱۳۸۷
بوپروپیون، ۱۳۴۹
بوتنافین، ۱۳۹۴، ۱۳۹۵
بوتیروفنون، ۱۴۳۹
بودزونايد، ۹۳۷
بودزونید، ۱۴۰۷، ۱۴۴۴
بورخولدریا سپاسیا، ۱۱۸۴
بورلیا بردوفری، ۱۱۸۵
بورلیا ریکارنتیس، ۱۱۸۵
بوسرلین، ۹۶۸، ۹۷۴
بوسنتان، ۱۵۲۰
بوسولفان، ۱۲۴۵، ۱۲۷۰
بیتیونول، ۱۲۲۹
احتیاطات، ۱۲۲۹
عوارض جانبی، ۱۲۲۹
فارماکولوژی بالینی، ۱۲۲۹
موارد منع مصرف، ۱۲۲۹
بـیس‌فسفونات، ۱۰۱۹، ۱۰۲۰، ۱۰۲۱، ۱۰۲۳، ۱۰۳۱
بیسموت، ۱۴۲۶، ۱۴۲۷
شیمی، ۱۴۲۶
عوارض جانبی، ۱۴۲۷
فارماکودینامیک، ۱۴۲۶
فارماکوکینتیک، ۱۴۲۶
کاربردهای بالینی، ۱۴۲۷
بیسموت ساب‌سالیسیلات، ۱۴۲۶، ۱۴۲۷
بیسموت ساب‌سیترات پتاسیم، ۱۴۲۶
بـی‌فنیل‌های پـلی کـلردارشـده (Coplanar biphenyls، PCB، ۱۳۲۶
بیکالوتامید، ۹۷۶
بی‌کربنات، ۱۴۱۴
بی‌کربنات سدیم، ۱۴۳۰
بی‌گوانید کاتیونی، ۱۱۷۴
بی‌گوانیدها، ۹۹۶
دفع، ۹۹۶

سمیت، ۹۹۷
کاربرد بالینی، ۹۹۶
مکانیسم اثر، ۹۹۶
بیماتوپروست، ۱۴۱۱
بیماری آدیسون، ۹۳۱
بیماری التهابی روده، ۱۴۴۰
بیماری پاژه، ۱۰۳۱
بیماری ترومبوآمبولی وریدی، ۹۶۲
بیماری خواب، ۱۲۲۰
بیماری ریفلاکس معده به مری، ۱۴۱۸، ۱۴۲۲
بیماری زخم پپتیک، ۱۴۱۸، ۱۴۲۲
بیماری سرم، ۱۳۰۹
بیماری سلول داسی‌شکل، ۷۷۹
بیماری کروتزفلد ـ جاکوب، ۸۸۰
بیماری کرون، ۱۲۹۳
(بیماری کریسمس یا هموفیلی B، ۸۲۱
بیماری کوشینگ، ۹۳۱
بیماری کولیت اولسراتیو، ۱۴۴۷
بیماری گریوز، ۹۱۶
پاتوفیزیولوژی، ۹۱۶
تشخیص آزمایشگاهی، ۹۱۶
درمان، ۹۱۶
بیماری گریوز نوزادی، ۹۱۸
بیماری‌های نقص ایمنی، ۱۲۸۸
بیماری هیداتیت، ۱۲۲۸
بیوالیرودین، ۸۱۴

پ

پارآمینوبنزوئیک اسید (PABA)، ۷۸۷، ۱۰۸۹، ۱۱۰۶، ۱۴۰۰
پاراترتیاری آمیل‌فنول، ۱۱۷۵
پاراسمپاتیک، ۹۹۰
پاراکرین، ۸۸۱
پاراکوات، ۱۳۲۶
پاراگونی‌میازیس، ۱۲۲۹، ۱۲۳۵
پارامومایسین، ۱۲۱۶
پارامیکسوویروس، ۱۱۶۳
پارانفلوآنزا، ۱۱۶۳
پارکینسون، ۱۳۷۸
پاروکستین، ۱۳۵۹، ۱۵۲۰
پارومومایسین، ۱۰۸۶، ۱۲۱۹، ۱۲۲۵
پارومومایسین سولفات، ۱۲۱۸، ۱۲۲۵
پاری‌کلسیتول، ۱۰۲۷
پازوپانیب، ۱۲۶۸
پاژه، ۱۰۲۰
پاسخ انسولین، ۹۵۴
پاسخ ایمنی، ۸۴۷
پاکلی‌تاکسل، ۱۲۷۴، ۱۲۷۶، ۱۴۳۹
پاکلیتاکسل، ۱۲۷۵
پاکیتاکسل، ۱۲۵۴
پالمی‌وی‌زوماب، ۱۱۶۶
پالونسترون، ۱۴۳۸
پالونوسترون، ۱۴۳۵
پالیمتات، ۹۲۸
پالیوی‌زوماب، ۱۳۰۲
پامیدرونات، ۱۰۱۹
پاناکس جینسنگ، ۱۴۸۱
پاناکس کینکوفولیوم، ۱۴۸۱
پاناکسوزید، ۱۴۸۰
پانتوپرازول، ۱۴۲۰
پانتیوموماب، ۱۲۶۷
پانسمان‌های مرطوب، ۱۳۹۱
پانکراتیت مزمن، ۱۴۴۸
پانکراتین، ۱۴۴۹
پانکرلیپاز، ۱۴۴۹
پانیتوموماب، ۱۲۶۴، ۱۲۹۹
پپتید پانکراسی، ۹۷۸
پپتید روده‌ای وازواکتیو، ۱۴۳۳
پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین، ۱۴۲۷
پپسین، ۱۴۱۴، ۱۴۱۷
پتاسیم، ۹۹۰
پترولاتوم، ۱۳۹۹
پترویل گلوتامیک اسید، ۷۸۷
پتریدین، ۷۸۷
پرازی‌کوانتل، ۱۲۲۸، ۱۲۳۵، ۱۲۳۶
احتیاطات، ۱۲۳۶
عوارض جانبی، ۱۲۳۶
فارماکولوژی پایه، ۱۲۳۵
کاربردهای بالینی، ۱۲۳۵
موارد منع مصرف، ۱۲۳۶
پراستیک اسید، ۱۱۷۷
پراسوگرل، ۸۱۷، ۸۱۸
پرالاترکسات، ۱۲۵۳
پراموکسین هیدروکلرید، ۱۴۱۱
پرامی‌پکسول، ۸۹۴
پراواستاتین، ۸۳۱، ۸۳۴
پرتودرمانی، ۱۲۴۱
پردنیزولون، ۱۴۴۴
پردنیزون، ۹۱۹، ۱۰۲۴، ۱۲۷۱، ۱۲۷۴، ۱۳۰۸
پرکاری تیروئیدی تحت بالینی، ۹۱۹
پرکربوهیدرات، ۱۲۳۵
پرکلرات، ۹۱۲
پرکنندگان سیلو، ۱۳۱۷
پرگنان‌تریول، ۹۳۱
پرگنان دیول، ۹۵۳
پرگننولون، ۹۳۸، ۹۷۰
پرمترین، ۱۳۹۸
پروبنسید، ۸۷۲، ۱۰۴۶، ۱۱۲۸
احتیاطات، ۸۷۲
شیمی، ۸۷۲
عوارض جانبی، ۸۷۲
فارماکودینامیک، ۸۷۲
کاربردها، ۸۷۲
مقدار مصرف، ۸۷۲
موارد منع مصرف، ۸۷۲
پروپرانولول، ۹۰۲، ۹۱۳، ۹۱۹، ۹۲۱، ۱۳۴۹، ۱۳۶۴
پروپیل تیواوراسیل، ۹۱۱، ۹۱۲، ۹۱۶، ۹۱۸، ۹۱۹، ۹۲۱
پروپیلن گلیکول، ۱۴۰۸
پروپیونی باکتریوم آکنه، ۱۳۹۳
پروتئاز، ۱۴۴۹
پروتئوس، ۱۰۶۸، ۱۱۸۴
پروتئین C، ۸۰۴
پروتئین S، ۸۰۴
پروتامین، ۸۰۸، ۹۸۵
پروتامین سولفات، ۸۰۹
پروترومبین، ۸۱۱، ۸۴۰
پروتوپورفیرین، ۱۳۳۵
پروتوزوئرهای تریپانوزومی، ۱۲۱۹
پروژسترون، ۸۸۰، ۸۸۷، ۸۹۱، ۹۴۳، ۹۴۹، ۹۵۳، ۹۵۴، ۹۵۵، ۹۶۱، ۹۶۷
پروژسترون‌ها، ۹۵۹
پروژسترونی، ۹۶۶
پروژستین، ۹۵۳، ۹۵۵، ۹۵۹، ۹۶۱، ۱۴۸۸

اثرات فیزیولوژیک، ۹۵۴
فارماکوکینتیک، ۹۵۳
کاربردهای بالینی، ۹۵۵
پروژستین‌ها، ۹۴۹
پروژستین‌های صناعی، ۹۵۳
پروژستین‌های طبیعی، ۹۵۳
پروژستینی، ۹۵۲
پروستاگلاندین، ۸۱۷، ۱۴۱۴
پروستاگلندین، ۸۹۶، ۹۲۹، ۹۶۵
پروکائین آمید، ۱۰۹۶
پروکائین پنی‌سیلین، ۱۰۴۳، ۱۰۴۴
پروکاربازین، ۱۲۴۷، ۱۲۴۸
پروکالوپراید، ۱۴۳۲
پروکایین آمید، ۱۳۰۸
پروکستیل، ۱۰۵۲
پروکلرپرازین، ۱۴۳۹
پروکینتیک، ۱۴۲۷
پروگوانیل، ۱۲۱۲، ۱۲۱۳
پرولاکتین، ۸۷۸، ۸۹۳، ۸۹۴، ۱۴۱۹
پرولاکتینوم، ۹۴۴
پرومتازین، ۱۴۳۹
پریتونیت، ۱۱۸۷
پریستالتیسم، ۱۳۷۱
پریماکین، ۱۲۰۰، ۱۲۰۵، ۱۲۱۰، ۱۲۱۱
اثر ضدمالاریایی، ۱۲۱۱
احتیاطات، ۱۲۱۱
شیمی، ۱۲۱۰
عوارض جانبی، ۱۲۱۱
فارماکوکینتیک، ۱۲۱۰
کاربردهای بالینی، ۱۲۱۱
مقاومت، ۱۲۱۱
موارد منع مصرف، ۱۲۱۱
پریمتامین، ۱۰۹۰، ۱۲۱۳، ۱۲۱۴
پری‌متامین، ۱۰۹۳
پسودومونا، ۱۰۷۹
پسودوموناس آئروژینوزا، ۱۰۸۵، ۱۱۷۱، ۱۱۷۲
پسودوموناها، ۱۰۶۸
پسودووموناس فلورسنس، ۱۱۷۰
پسوریازیس، ۱۴۰۸
پسیلیوم، ۱۴۲۹
پفلوکساسین، ۱۰۹۵
پگاپتانیب، ۱۳۰۲
پگاپستانیب، ۱۳۸۷
پگادماز، ۱۲۸۸
پگ‌فیلگراستیم، ۷۹۲
پگلوتیکاز
شیمی، ۸۷۴
فارماکودینامیک، ۸۷۴
فارماکوکینتیک، ۸۷۴
پگویسومانت، ۸۸۴، ۸۸۵
پلاتینوم، ۱۲۷۵
پلاسمودیال، ۱۲۱۵
پلاسمودیوم، ۱۲۰۴، ۱۲۱۰
پلاسمودیوم اواله، ۱۱۹۹، ۱۲۰۴
پلاسمودیوم فالسی‌پاروم، ۱۱۹۹، ۱۲۰۵
پلاسمودیوم مالاریه، ۱۱۹۹
پلاسمودیوم ویواکس، ۱۱۹۹، ۱۲۱۳
پلاسمودیوم ویواکس و اواله، ۱۲۰۲
پلاسمید، ۱۰۹۲
پلاسمین، ۸۱۵
پلاسمینوژن، ۸۲۳، ۹۴۹
پلاکت‌ها، ۸۱۸
پلگوتیکاز، ۸۷۴
پلوتونیوم، ۱۳۴۴
پلی‌اتیلن گلیکول، ۱۴۳۰
پلی‌استیلن‌ها، ۱۴۷۴
پلی‌پپتید آمیلوئید جزیره‌ای، ۹۷۸
پلی‌پپتید پانکراسی، ۱۴۳۳
پلی‌کاربوفیل، ۱۴۵۷
پلیکامایسین، ۱۰۲۰، ۱۰۲۳
پلیکامایسین (میترامایسین)، ۱۰۲۳
پلی‌کربوفیل، ۱۴۲۹
پلی‌مراز، ۱۱۶۰
پلی‌میکسین، ۱۰۸۷، ۱۳۹۲
پلی‌میکسین B، ۱۱۷۰، ۱۳۹۲
پلی‌میکسین E، ۱۱۷۰
پلی‌وینیل پیرولیدون، ۱۱۷۵
پمادها، ۱۳۹۱
پمترکسد، ۱۲۵۳
پنتاسا، ۱۴۴۱
پنتامیدین، ۱۱۳۵، ۱۲۱۹، ۱۲۲۰، ۱۲۲۳
احتیاطات، ۱۲۲۲
شیمی، ۱۲۱۹
عوارض جانبی، ۱۲۲۲
فارماکوکینتیک، ۱۲۱۹
کاربردهای بالینی، ۱۲۱۹
پنتوپرازول، ۱۴۵۷
پنتوستاتین، ۱۲۹۵
پنتوستام، ۱۲۲۲
پنسیکلوویر، ۱۱۳۰، ۱۱۳۱
پن‌سیکلوویر، ۱۳۹۷
پنوموسیستوز، ۱۲۱۴
پنوموسیستوزیس، ۱۲۱۹
پنوموسیستیس، ۱۲۱۱، ۱۲۱۴
پنوموسیستیس ژیرووسی، ۱۰۷۳، ۱۰۹۱، ۱۰۹۳، ۱۱۰۹، ۱۲۱۴
پنوموسیستیس کارینی، ۱۰۹۱، ۱۲۱۴
پنوموکوک، ۱۰۶۹
پنوموکوکی، ۱۰۷۰
پنوموماسیستیس ژیرووسی، ۱۲۱۹
پنومونی، ۱۱۸۷
پنی‌سیلامین، ۱۳۴۷
سمیت، ۱۳۴۷
موارد مصرف، ۱۳۴۷
پنی‌سیلین، ۸۷۲، ۱۰۳۹، ۱۰۷۴، ۱۰۸۰، ۱۰۸۳، ۱۰۸۴، ۱۱۹۲، ۱۲۵۳، ۱۲۸۵
شیمی، ۱۰۳۹
عوارض جانبی، ۱۰۴۷
فارماکوکینتیک، ۱۰۴۳
کاربردهای بالینی، ۱۰۴۶
مقاومت، ۱۰۴۱
مکانیسم عمل، ۱۰۴۱
پنی‌سیلین بنزاتین، ۱۰۴۶
پنی‌سیلین‌ها، ۱۳۷۳
پنی‌سیلین‌های ایزوکسازولیل، ۱۰۴۶
پنی‌سیلین G، ۱۰۴۱، ۱۰۴۶
پنی‌سیلین G پروکائین، ۱۰۴۶
پنی‌سیلین V، ۱۰۴۰، ۱۰۴۶
پودرها، ۱۳۹۱
پودوفیلوتوکسین، ۱۲۶۱، ۱۴۰۹
پودوفیلوکس، ۱۴۰۹
پودوفیلوم، ۱۴۰۹
پودوفیلوم پلتاتوم، ۱۴۰۹
پورپورای ترومبوسیتوپنیک، ۱۲۹۷
پورین، ۱۲۵۶، ۱۴۴۵
پوزاکونازول، ۱۱۱۸، ۱۱۲۰

پوشش HSV، ۱۱۳۱
پوکی استخوان، ۹۷۳، ۱۰۱۸، ۱۰۲۱، ۱۰۲۸
پوویدونیداین، ۱۱۷۵
پوویدیوآیوداین، ۱۱۷۴
پیام با گاماآمینوبوتیریک اسید (GABA)، ۱۲۳۱
پیپتروسپوروم اربیکولار، ۱۳۹۴
پیپرازین، ۱۲۳۴، ۱۲۳۵
پیپراسیلین، ۱۰۴۷
پیپراکین، ۱۲۰۵
پیتاواستاتین، ۸۳۴
پیتروسپوروم اوربیکولار، ۱۳۹۵
پیتیریازیس روبراپلاریس، ۱۴۰۸
پیرازینامید، ۱۰۹۹، ۱۱۰۴
عوارض جانبی، ۱۱۰۴
مکانیسم اثر و کاربرد بالینی، ۱۱۰۴
پیرازینامیداز، ۱۱۰۴
پیرانتل پاموآت
احتیاطات، ۱۲۳۷
عوارض جانبی، ۱۲۳۷
فارماکولوژی پایه، ۱۲۳۷
کاربردهای بالینی، ۱۲۳۷
موارد منع مصرف، ۱۲۳۷
پیروکسیکام، ۸۴۹، ۸۵۳، ۸۵۵
پیریدوکسین، ۱۱۰۰، ۱۱۰۱، ۱۱۰۲، ۱۳۷۵
پیریمیدون، ۱۵۲۰
پیریمیدین، ۱۱۱۶، ۱۲۹۴
پیمکرولیموس، ۱۳۹۷
پی‌وکسیل، ۱۰۵۲
پیوگلیتازون، ۹۹۷
پیوند سلول بنیادی اتولوگ، ۷۹۴

ت

تئوفیلین، ۱۰۷۱، ۱۱۵۳، ۱۱۵۸، ۱۳۰۸، ۱۳۵۴، ۱۳۶۴
تئی‌کوپلانین، ۱۰۵۷
تابون، ۱۳۲۱
تار، ۱۴۰۷
تازاروتن، ۱۴۰۱، ۱۴۰۳
تازوباکتام، ۱۰۴۷، ۱۰۵۴
تاکرولیموس، ۱۱۱۹، ۱۱۲۰، ۱۲۹۰، ۱۲۹۱، ۱۲۹۲، ۱۳۰۳، ۱۳۰۴، ۱۳۹۷
تاکرین، ۱۳۸۳
تاکسان، ۱۲۵۰
تالیدومید، ۱۱۱۰، ۱۲۷۲، ۱۲۹۲
تالیدومید، پومالیدومید، ۱۲۹۳
تامسولوسین، ۱۴۸۵
تاموکسیفن، ۹۳۹، ۹۵۲، ۹۶۵، ۱۰۲۸، ۱۲۴۱
تب، ۱۱۸۸
تب آب سیاه، ۱۲۰۹
تب بخار کادمیوم، ۱۳۳۰
تب‌برها، ۱۱۱۵
تبعیت، ۱۴۹۶
تب منقوط کوههای راکی، ۱۰۷۴
تب یونجه، ۱۲۸۵
تتراسایکلین، ۱۰۶۵
تتراسیکلین، ۱۰۶۴، ۱۰۶۷، ۱۰۶۸، ۱۱۰۸، ۱۲۱۵، ۱۲۱۶
عوارض جانبی، ۱۰۶۸
فارماکوکینتیک، ۱۰۶۵
کاربردهای بالینی، ۱۰۶۷
مقاومت، ۱۰۶۵
مکانیسم اثر و فعالیت ضدمیکروبی، ۱۰۶۵
تتراکلرواتیلن، ۱۳۱۸
تتراکلریدکربن، ۱۳۱۸، ۱۳۱۹، ۱۴۸۲
تتراهیدروفولات، ۷۸۴، ۷۸۷، ۱۲۵۱
ترایدوتیرونین (T4، تیروکسین)، ۹۰۲
تجمع زیستی (Bioaccumulation)، ۱۳۱۵
تحریک‌پذیری، ۱۳۶۱
تخمدان، ۸۸۷
ترئونین، ۹۸۷
تراتوژن، ۱۳۶۸
تراتوژنیک، ۱۳۶۵
تراستوزوماب، ۱۲۵۴، ۱۲۹۹
ترانسفرین، ۷۷۹، ۷۸۳، ۹۴۹
ترانس کریپتاز معکوس، ۱۱۰۷
ترانس‌کریپتاز معکوس، ۱۱۴۵
ترانکسامیک اسید، ۸۲۳
ترانیل سیپرومین، ۱۳۵۹
تربینافین، ۱۱۲۱، ۱۱۲۲، ۱۳۹۴، ۱۳۹۵، ۱۳۹۷
ترتینون، ۱۳۹۳، ۱۴۰۱
ترتینوین، ۱۴۰۰
ترشح توبولی کلیوی، ۱۴۱۷
ترشح کلیوی، ۱۵۲۰
ترفنادین، ۱۰۷۳
ترکیبات پانکرلیپاز، ۱۴۴۹
ترکیبات پراکسیژنی، ۱۱۷۷
ترلی‌پرسین، ۱۴۵۱
ترمبوبلاستین، ۸۰۷
ترومبوآمبولیک، ۸۲۳
ترومبوپویتین، ۷۹۵
ترومبوز شدید ورید عمقی، ۸۱۶
ترومبوز شریانی، ۸۲۰
ترومبوز وریدی، ۸۱۹
درمان، ۸۲۰
عوامل خطر، ۸۱۹
ترومبوزهای سفید، ۸۰۲
ترومبوزهای قرمز، ۸۰۳
ترومبوسیتوپنی، ۷۷۸، ۸۰۷، ۱۱۱۶، ۱۲۱۰، ۱۲۲۲، ۱۴۴۵
ترومبوفلبیت صعودی، ۸۱۶
ترومبوکسان، ۱۴۷۷
ترومبوکسان A2 (TXA2)، ۸۰۱
ترومبوکسان A2، ۸۱۷
ترومبین، ۸۰۳
تری‌آزول، ۱۱۱۷
تریازولام، ۱۳۹۶
تریامسینولون استوناید، ۹۳۷
تریامسینولون دی‌استات، ۱۴۰۵
تریامسینولون هگزاستونید، ۱۴۰۵
تری‌اورتوکرزیل فسفات، ۱۳۲۲
تری‌پاراتید، ۱۰۲۱، ۱۰۲۹
تریپانوزوم بروسئی گامبینس، ۱۲۲۰
تریپانوزومیاز، ۱۲۲۳
تریپانوزومیازیس آفریقایی، ۱۲۲۰
تریپتورلین، ۸۸۹، ۸۹۱
تریشوریازیس، ۱۲۲۸
تری‌فلوروتیمیدین، ۱۱۲۵، ۱۱۳۱
تری‌فلوریدین، ۱۱۳۱
تریکلابندازول، ۱۲۲۹
۱،۱،۱- تری‌کلرواتان، ۱۳۱۸
تری‌کلرواتیلن، ۱۳۱۸، ۱۳۱۹
تریکلروفون، ۱۲۳۲
تریکواسترونژیلوس، ۱۲۳۲

تریکواسترونژیلوس اورینتیالیس، ۱۲۳۶
تریکومونیازیس، ۱۲۱۷
تری‌گلیسیریدها، ۸۲۶، ۸۳۹
تریلوستان، ۹۴۰
تری‌متوبنزامید، ۱۴۳۹
تری‌متوپریم، ۸۱۲، ۱۰۸۹، ۱۰۹۰، ۱۰۹۲، ۱۰۹۳، ۱۰۹۴، ۱۱۶۶، ۱۲۱۲، ۱۲۵۷
عوارض جانبی، ۱۰۹۴
فارماکوکینتیک، ۱۰۹۲
کاربردهای بالینی، ۱۰۹۳
مقاومت، ۱۰۹۲
مکانیسم اثر، ۱۰۹۲
تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول، ۱۰۹۳، ۱۰۹۸، ۱۱۹۰
تریمتوکسی‌بنزیل پیریمیدین، ۱۰۹۲
تریوکسالن، ۱۳۹۹
تری‌یدوتیرونین، ۹۰۶
تری‌یدوتیرونین (T3)، ۹۰۲
تری‌یدوتیرونین معکوس، ۹۰۶
تستوسترون، ۸۸۶، ۸۸۹، ۹۳۸، ۹۵۶، ۹۷۰، ۹۷۱، ۹۷۴، ۹۷۶
تستوسترون انانتات، ۹۷۲
تستوسترون سی‌پیونات، ۹۷۲
تشدید زیستی (Biomagnification)، ۱۳۱۵
تظاهرات عصبی، ۷۸۵
تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن، ۹۶۵
تعریق، ۱۳۶۱
تقویت اثر پس آنتی‌بیوتیکی توسط لکوسیت، ۱۱۹۰
تگاسرود، ۱۴۳۲
تلاوانسین، ۱۰۵۱، ۱۰۵۸
تلبی‌وودین، ۱۱۶۰
تلی‌ترومایسین، ۱۰۷۲
تنتوربنزوین، ۱۴۰۹
تنتورها، ۱۳۹۱
تنتورید، ۱۱۷۵
تنفس، ۱۳۵۱
تنکتپلاز، ۸۱۶
تنوفوویر، ۱۱۴۴، ۱۱۴۵، ۱۱۵۸، ۱۱۶۰، ۱۱۶۱
تنوکسیکام، ۸۵۶
تنیازیس، ۱۲۳۵
تنیا سولیوم، ۱۲۳۳
توبرامایسین، ۱۰۷۹، ۱۰۸۲، ۱۰۸۴، ۱۰۸۵، ۱۰۸۶، ۱۰۸۸
توبرکولین، ۹۳۳
توبولین، ۸۷۰، ۱۲۶۰
توپوایزومراز II، ۱۰۹۴
توپوتکان، ۱۲۶۱
تورمیفن، ۹۶۶
توزیع، ۱۵۰۳
توسیلیزوماب، ۸۶۱
عوارض جانبی، ۸۶۲
فارماکوکینتیک، ۸۶۱
کاربردها، ۸۶۲
مکانیسم عمل، ۸۶۱
توکسافن‌ها، ۱۳۲۰
توکسوپلاسما گوندی، ۱۰۷۱
توکسوپلاسموز، ۱۰۹۱، ۱۲۱۴
تولارمی، ۱۰۶۷، ۱۰۸۳
تولازامید، ۹۹۴
تولبوتامید، ۹۹۳، ۱۰۷۵
تولمتین، ۸۵۵، ۸۷۱
تولنافتات، ۱۳۹۴، ۱۳۹۵
تولوئن، ۱۳۲۰
تولواپتان، ۸۹۸
تومور ویلمز، ۱۲۴۱
تیابندازول، ۱۲۳۷
احتیاطات، ۱۲۳۷
عوارض جانبی، ۱۲۳۷
فارماکولوژی پایه، ۱۲۳۷
کاربردهای بالینی، ۱۲۳۷
موارد منع مصرف، ۱۲۳۷
تی‌اتیل‌پرازین، ۱۴۳۹
تیازولیدین‌دیون، ۹۹۷
تیازیدها، ۱۰۲۱
تیپراناویر، ۱۱۴۳، ۱۱۴۹، ۱۱۵۳، ۱۱۵۴
تیرامین، ۱۲۴۸
تیروئیدکتومی، ۹۱۶
تیروئیدیت تحت حاد، ۹۱۷
تیروئیدیت هاشیموتو، ۹۰۵، ۹۱۹
تیروتروپین، ۸۷۹
تیروتوکسیکوز، ۹۱۰، ۹۱۳، ۹۱۷، ۹۱۸، ۹۱۹، ۱۰۲۲
تیروتوکسیکوز حین بارداری، ۹۱۸
تیروتوکسیکوز ناشی از آمیودارون، ۹۱۹
تیروزین کیناز، ۱۲۷۰
تیروفیبان، ۸۱۷
تیروکسین، ۹۰۳، ۹۰۶، ۹۱۵، ۹۱۹، ۹۶۰
تیفوس، ۱۰۷۴
تیکلوپیدین، ۸۱۷، ۸۲۰
تیگسیکلین، ۱۰۶۶، ۱۰۶۷
تیلودرونات، ۱۰۱۹، ۱۰۳۱
تیمیدیلات سنتاز، ۷۸۹، ۱۲۵۳
تیمیدیلات سنتتاز، ۱۴۰۹
تیمیدین، ۱۱۶۰، ۱۴۰۱، ۱۴۴۵
تیمیدین تری‌تیت، ۱۲۴۲
تیمیدین کیناز، ۱۱۲۶، ۱۱۲۸
تیمیدین کینازی، ۱۱۳۰
تیمین، ۱۲۵۴
تینزاپارین، ۸۰۶
تینه‌آورسیکالر، ۱۳۹۵
تینیدازول، ۱۱۷۰، ۱۲۱۶، ۱۲۱۷
تیوآمید، ۹۱۱، ۹۱۲
ساختمان، ۹۱۱
سمیت، ۹۱۲
فارماکودینامیک، ۹۱۲
فارماکوکینتیک، ۹۱۱
تیواوریک اسید، ۱۲۹۳
تیوپورین، ۱۲۴۵، ۱۲۵۵
تیوتپا، ۱۲۴۵
تیو دی‌متیل آرسنیک اسید، ۱۳۳۹
تیوگوانین (6-TG)، ۱۲۵۶، ۱۴۴۴، ۱۴۴۵
تیومرسال، ۱۱۷۸

ج - چ - ح - خ

جذب، ۱۵۰۳
جریان خون، ۱۳۵۱
جسم زرد، ۹۴۴
جم‌فیبروزیل، ۸۳۷
جمی‌فلوکساسین، ۱۰۹۶، ۱۰۹۸
جنتامایسین، ۱۰۵۶، ۱۰۷۹، ۱۰۸۱، ۱۰۸۲، ۱۰۸۳، ۱۰۸۴، ۱۰۸۵، ۱۰۸۶، ۱۳۸۶، ۱۳۹۲
عوارض جانبی، ۱۰۸۵
فعالیت ضد میکروبی، ۱۰۸۴

کاربردهای بالینی، ۱۰۸۴
مقاومت، ۱۰۸۴
جینسنگ، ۱۴۸۰
شیمی، ۱۴۸۰
عوارض جانبی، ۱۴۸۱
فارماکولوژی، ۱۴۸۰
کارآزمایی‌های بالینی، ۱۴۸۰
مقدار مصرف، ۱۴۸۱
جینسنگ برزیلی، ۱۴۸۰
جینسنگ سیبریایی، ۱۴۸۰
جینکو، ۱۴۷۸، ۱۴۷۹
اثرات فارماکولوژیک، ۱۴۷۸
احتیاطات، ۱۴۸۰
تداخلات دارویی، ۱۴۸۰
شیمی، ۱۴۷۸
عوارض جانبی، ۱۴۸۰
مقدار مصرف، ۱۴۸۰
جیوه، ۱۳۲۹، ۱۳۴۱، ۱۳۴۴، ۱۳۴۵
درمان، ۱۳۴۲
فارماکوکینتیک، ۱۳۴۱
مسمومیت، ۱۳۴۱
چرخه انتروهپاتیک، ۹۶۴
چرخه قاعدگی، ۹۴۳، ۹۴۵
چرخه ویتامین K، ۸۱۰
چرخهٔ زندگی HIV، ۱۱۴۱
حجم توزیع (Vd)، ۱۳۴۹
حداقل غلظت مهارکنندهٔ (MIC)، ۱۰۴۱
حشره‌کش‌ها، ۱۳۲۰
حشره‌کش‌های ارگانوفسفره، ۱۳۲۱
حشره‌کش‌های ارگانوکلره، ۱۳۲۰
حشره‌کش‌های ارگانوکلورینه، ۱۳۱۴
حشره‌کش‌های کارباماتی، ۱۳۲۳
حشره‌کش‌های گیاهی، ۱۳۲۳
حلال‌ها، ۱۳۱۸
خارشیر، ۱۴۸۲
خاصیت توبرکلوسیدی، ۱۱۷۵
خاصیت کشندگی وابسته به غلظت، ۱۰۸۲
خطر، ۱۳۱۳
خلط‌آور، ۱۴۷۰
خمیرها، ۱۳۹۱
خودایمنی، ۱۲۸۷
خون‌سازی، ۷۷۷

د

دئودنوم، ۱۴۱۹
دابیگاتران، ۸۱۵
داپتومایسین، ۱۰۵۱، ۱۰۵۸، ۱۰۵۹
داپسون، ۱۱۰۹، ۱۱۴۳، ۱۳۹۴
داروناویر، ۱۱۴۹، ۱۱۵۱
داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، ۱۳۶۳
داروهای آلکیله کننده، ۱۲۴۵
عوارض جانبی، ۱۲۴۷
مقاومت، ۱۲۴۷
مکانیسم عمل، ۱۲۴۵
داروهای ژنریک، ۱۵۰۰
داروهای شلات‌کننده، ۱۳۳۲
داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی
ساختمان شیمیایی، ۸۴۸
شیمی، ۸۴۷
فارماکودینامیک، ۸۴۹
فارماکوکینتیک، ۸۴۷
داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)، ۸۴۷
داروهای غیر نسخه‌ای، ۱۴۵۶، ۱۴۷۱
داروهای فیبرینولیتیک، ۸۱۵
فارماکولوژی، ۸۱۵
مقدار مصرف دارو، ۸۱۶
موارد، ۸۱۶
داروهای مسدودکننده بتا، ۱۴۵۱
داروهای مسدودکننده گیرنده بتا، ۹۱۳
داساتینیب، ۱۲۶۴، ۱۲۷۰
داکاربازین، ۱۲۴۸
دِاکسی‌سیتیدین، ۱۲۵۵
دِاکسی‌سیتیدین کیناز، ۱۲۵۷
داکسی‌سیکلین، ۱۰۶۵، ۱۰۶۶، ۱۰۶۸، ۱۲۰۰، ۱۲۱۵، ۱۲۳۰
داکسی‌کورتیکواسترون، ۹۳۸
داکلی‌زوماب، ۱۳۰۳
دالباوانسین، ۱۰۵۸
دالتپارین، ۸۰۶، ۸۰۹
داناپاروئید، ۸۰۷
دانازول، ۹۶۷
دانوروبیسین، ۱۲۶۲
دتمیر، ۹۸۵

درماتوفیتوز، ۱۱۱۹
درماتوفیتوزیس، ۱۳۹۵
درماتومیکوزیس، ۱۳۹۵
درماتیت سبورئیک، ۱۱۲۲
درمان ضد اینتگرین، ۱۴۴۸
درموپاتی، ۹۱۸
دروپریدول، ۱۴۳۹
دروسپیرنون، ۹۴۲
دروکسی پروژسترون، ۹۵۳
درونابینول، ۱۴۴۰
دریافت روزانهٔ قابل قبول (ADI)، ۱۳۱۲
دزپیرامین، ۱۴۳۴
دزوژسترل، ۹۵۳، ۹۵۵
۱۱- دزوکسی‌کورتیزول، ۹۴۰
۱۱ ـ دزوکسی‌کورتیزول، ۹۴۰
دزیپیرامین، ۱۳۵۹
دژنراسیون ماکولای وابسته به سن، ۱۳۸۶
دس‌لوراتادین، ۱۴۵۷
دسموپرسین، ۸۹۷
دسموپرسین استات، ۸۲۲
دفراسیروکس، ۱۳۴۷
دفروکسامین، ۷۸۳، ۱۰۲۷، ۱۱۱۲، ۱۳۴۷
دفسفوریلاسیون، ۱۰۶۰
دکستران آهن، ۷۸۲
دکستروتیروکسین، ۹۰۶
دکستروز، ۱۳۵۱
دکسترومتورفان، ۱۴۵۷
دکس‌لانسروپرازول، ۱۴۲۰
دکس‌لانسوپرازول، ۱۴۲۲، ۱۴۲۵
دگارلیکس، ۸۹۲
دگزاروکسان، ۱۲۶۳
دگزامتازون، ۹۳۳، ۹۴۰، ۹۴۱، ۱۲۶۰، ۱۲۷۰، ۱۲۷۲، ۱۲۹۲
دلاویردین، ۱۱۴۳، ۱۱۴۷، ۱۱۴۸
دلاویریدین، ۱۱۴۷، ۱۵۲۰
دلیریوم، ۱۱۶۵
دمانس عروقی، ۱۳۷۸
دمکلوسیکلین، ۱۰۶۷
دمکلوکلسکین، ۱۰۶۸
دنوزوماب، ۱۳۰۲
دنوسوماب، ۱۰۲۱
دنیلوکین دیفیتوکس، ۱۳۰۶

دوپامین، ۸۸۰
دوتاستراید، ۹۷۵
دوری‌پنم، ۱۰۵۱، ۱۰۵۵
دوز متوتروکسات، ۸۵۹
دوستاکسل، ۱۲۵۴، ۱۲۶۰، ۱۲۷۴، ۱۴۳۹
دوکسپین، ۱۳۵۹، ۱۴۱۰
دوکسپین هیدروکلرید، ۱۴۱۰
دوکسرکلسیفرول، ۱۰۲۷
دوکسوروبیسین، ۱۲۶۲، ۱۲۶۳، ۱۲۷۰، ۱۲۷۱، ۱۲۷۲، ۱۳۶۶
دوکوتکسین، ۱۲۰۵
دوکوزات، ۱۴۳۰
دوکوزانول، ۱۱۳۱، ۱۴۵۷
دولاسترون، ۱۴۳۵، ۱۴۳۸
دومپریدون، ۱۴۲۸، ۱۴۲۹
دونپزیل، ۱۳۸۴
دهیدرواپی آندروسترون (DHEA)، ۹۷۰
دهیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEAS)، ۹۷۰
دهیدروامتین، ۱۲۱۶، ۱۲۱۹
دی‌آمینو دی‌فنیل سولفون، ۱۱۰۹
دیابت، ۱۳۷۸
دیابت ملیتوس، ۹۷۸
دیابت ملیتوس نوع ۱، ۹۷۸
دیابت ملیتوس نوع ۲، ۹۷۹
دی‌اتیل استیل بسترول، ۹۴۶
دی‌اتیل کاربامازین، ۱۲۲۸، ۱۲۳۰
دی‌اتیل کاربامازین سیترات، ۱۲۲۹
احتیاطات، ۱۲۳۰
شیمی، ۱۲۲۹
عوارض جانبی، ۱۲۳۰
فارماکوکینتیک، ۱۲۲۹
کاربردهای بالینی، ۱۲۲۹
موارد منع مصرف، ۱۲۳۰
دیازپام، ۱۰۷۳، ۱۳۶۴، ۱۳۷۲، ۱۵۰۰
دیازوکساید، ۹۸۰
دیاستولی، ۹۶۱
دی‌اکسی‌بنزون، ۱۴۰۰
دی اکسید کلر، ۱۱۷۵
دی‌اکسید گوگرد، ۱۳۱۶
دیالیز پریتونئال، ۱۰۸۱
دیالیز صفاقی، ۱۳۵۶
دیپروپیونات، ۱۴۰۳
دی‌پیریدامول، ۸۱۹
دیدانوزین، ۱۱۴۲، ۱۱۴۳، ۱۱۴۵، ۱۱۴۷
دیژیتالیس، ۱۳۶۲
دیس‌بتالیپوپروتئینمی خانوادگی، ۸۳۱
دی‌سدیم کلیسم، ۱۳۴۸
دی‌سدیم DTPA، ۱۳۴۶
دیس‌کینزی دیررس، ۱۴۲۹
دی‌سولفیرام، ۱۱۴۴، ۱۱۵۱، ۱۵۲۰
دی‌سیکلومین، ۱۴۳۴
دی‌فلورازون دی استات، ۱۴۰۵
دیفلونیزال، ۸۵۳
دیفنسین، ۱۲۷۸
دیفنوکسیلات، ۱۴۳۲
دیفن‌هیدرامین، ۱۰۵۷، ۱۲۶۰، ۱۳۵۸، ۱۴۴۰
دی‌فنیل متان، ۱۴۳۱
دی‌فنیل هیدرامین، ۱۵۲۰
دیفیلوبوتریاز، ۱۲۳۵
دی‌کلرواستامید، ۱۲۱۸
دی‌کلواگزاسیلین، ۱۰۴۰
دیکلوفناک، ۸۵۳
دیکلوگزاسیلین، ۱۱۱۲
دی‌کومارول، ۸۰۹
دیگوکسین، ۸۴۱، ۱۰۷۱، ۱۱۵۳، ۱۲۰۹، ۱۳۵۴، ۱۳۶۲، ۱۳۷۳، ۱۳۷۵، ۱۳۸۵
دیلتیازم، ۹۱۷، ۱۵۲۰
دیلوکسانید فورات، ۱۲۱۶، ۱۲۱۸
دی‌متیل استرون، ۹۵۳
دی متیل آرسنیک اسید، ۱۳۳۸
دی‌متیل بنزن، ۱۳۲۰
دی‌متیل جیوه، ۱۳۴۲
دی‌مرکاپتوپروپان سولفیک اسید، ۱۳۴۶
دی مرکاپتوسوکسینیک اسید، ۱۳۴۵
دی‌مرکاپرول، ۱۳۳۷، ۱۳۴۲، ۱۳۴۴، ۱۳۴۵
سمیت، ۱۳۴۴
موارد مصرف، ۱۳۴۴
دیمن‌هیدرینات، ۱۴۴۰
دینامیک سموم، ۱۳۴۹
دیورتیک‌ها، ۹۹۰
دیورز سالین، ۱۰۲۳
دی‌هیدروآرتمیزینین، ۱۲۰۶
دی‌هیدرواپی‌آندروسترون، ۹۵۶، ۹۷۰
دی‌هیدروپتروات سنتتاز، ۱۰۹۰
دی‌هیدروتستوسترون، ۹۷۰، ۹۷۱، ۹۷۴، ۱۴۱۱، ۱۴۱۹
دی هیدروتستوسترون، ۹۷۱، ۹۷۴
دی‌هیدروفولات ـ ردوکتاز، ۷۸۷، ۱۰۹۲
دی‌هیدروفولات ردوکتاز پلاسمودیوم، ۱۲۱۳
دی‌هیدروفولات سنتاز، ۱۰۹۰
دی‌یدوتیرونین (DIT)، ۹۰۳
دی‌یدوهیدروکسی کینین، ۱۲۱۸

ر

رابپرازول، ۱۴۲۰
رابدومیوسارکوم، ۱۲۴۱، ۱۲۶۲
رابدومیولیز، ۸۳۶، ۱۰۲۵، ۱۳۹۶
رادیواکتیو، ۹۱۷
رادیواکتیو سدیم (137CS)، ۱۳۴۸
راش‌های پوستی آکنه‌ای، ۱۲۶۷
رالوکسیفن، ۹۶۶، ۱۰۱۸، ۱۰۲۸
راملتئون، ۱۴۸۸
رانیبزوماب، ۱۳۰۲
رانی‌بی‌زوماب، ۱۳۸۷
رانیتیدین، ۱۴۱۷
رپاگلیناید، ۹۹۵
رتاپامولین، ۱۳۹۲
رتپلاز، ۸۱۶
رتینوئیک اسید، ۱۴۰۰
رتینوپاتی، ۸۸۴
رتینوییک، ۱۴۰۱
رتینوییک اسید، ۱۴۰۱
رتینیت، ۱۱۳۲
رتینیت CMV، ۱۱۳۲، ۱۱۳۳
ردوکتاز، ۸۳۳
ردوکتاز باکتریایی، ۱۱۷۱
رزین، ۸۴۰
رزین‌ها، ۸۳۵
رزین‌های متصل‌شونده به اسید صفراوی، ۸۴۰
سمیت، ۸۴۰
شیمی، ۸۴۰
فارماکوکینتیک، ۸۴۰
مصارف درمانی، ۸۴۰
مقدار مصرف، ۸۴۰

مکانیسم عمل، ۸۴۰
رسوب کرایو، ۸۲۲
رسوواستاتین، ۸۳۱، ۸۳۴
روپی‌نیرول، ۸۹۴
روسواستاتین، ۱۴۸۶
روسوواستاتین، ۱۱۵۴
روسیگلیتازون، ۹۹۷
روش سنجش بتا ـ لاکتاماز، ۱۱۸۸
روش سیستمیک، ۱۲۴۰
روغن معدنی، ۱۴۳۰
روفه‌کوکسیب، ۸۵۲
روماتیسمی برطرف‌کننده بیماری (DMARDs)، ۸۴۷
رومی‌پلوستیم، ۷۹۵
روی، ۱۳۳۳، ۱۳۳۵، ۱۳۴۳، ۱۳۴۶
ریامت، ۱۲۰۷
ریباویرین، ۱۱۴۳، ۱۱۶۳، ۱۱۶۴، ۱۱۶۶
ریباویرین برای HCV، ۱۱۲۵
ریتروپویتین، ۷۸۱
ریتوکزیماب، ۱۲۹۹
ریتوکسی‌ماب، ۸۶۰، ۸۶۱، ۸۶۷
ریتوکسیماب، ۱۲۷۰، ۱۲۷۱
عوارض جانبی، ۸۶۰
فارماکوکینتیک، ۸۶۰
کاربرد، ۸۶۰
مکانیسم عمل، ۸۶۰
ریتوناویر، ۱۱۴۳، ۱۱۴۷، ۱۱۵۰، ۱۱۵۱، ۱۱۵۲، ۱۱۵۳، ۱۱۵۴، ۱۴۳۹، ۱۵۲۰
ریسدرونات، ۱۰۱۸، ۱۰۱۹، ۱۰۲۸، ۱۰۳۱
ریشه کنی، ۱۲۰۰
ریفابوتین، ۱۱۰۲، ۱۱۰۷، ۱۱۱۹، ۱۱۴۷، ۱۱۵۲، ۱۵۲۰
ریفاپنتین، ۱۱۰۲، ۱۱۰۷، ۱۱۱۹
ریفامپین، ۸۱۲، ۹۰۶، ۱۰۹۹، ۱۱۰۰، ۱۱۰۲، ۱۱۰۷، ۱۱۰۸، ۱۱۰۹، ۱۱۱۰، ۱۱۱۹، ۱۱۹۰، ۱۵۲۰
عوارض جانبی، ۱۱۰۳
ریفامسین، ۱۰۹۹
ریفلاکس اروزیو، ۱۴۲۲
ریکتز، ۱۰۳۰
ریکتز وابسته به ویتامین D، ۱۰۳۰
ریکتزیا، ۱۰۶۵
ریلاکسین، ۹۵۸
ریلوناسپت، ۱۳۰۷
ریمانتادین، ۱۱۶۴، ۱۱۶۵
ریواستیگمین، ۱۳۸۴

ز - ژ

زافیرلوکاست، ۱۵۲۰
زالسیتابین، ۱۱۴۲، ۱۱۴۳
زانامیوویر، ۱۱۶۴
زانامیویر، ۱۱۶۴، ۱۱۶۵
1,25(OH)2D، ۱۰۲۶، ۱۰۲۸، ۱۰۳۱
زخم آلوده، ۱۱۹۵
زخم تمیز، ۱۱۹۵
زخم تمیز آلوده‌شده، ۱۱۹۵
زخم کثیف، ۱۱۹۵
زردی، ۱۳۴۰
زمان پروترومبین، ۸۱۱
زمان ترمبوبلاستین نسبتاً فعال شده، ۸۰۷
زولدرونات، ۱۰۱۹، ۱۰۲۰
زونا، ۱۱۲۷
زیانباری، ۱۳۱۳
زیدوودین، ۱۱۲۸، ۱۱۳۳، ۱۱۳۴، ۱۱۳۵، ۱۱۴۵، ۱۱۴۶
زیدوویدین، ۱۱۴۶
زیلئوتن، ۱۵۲۰
ژ، ۹۶۴، ۱۳۱۹، ۱۳۴۲
ژاپونیکوم، ۱۲۳۴
ژستودن، ۹۵۳، ۹۵۵
ژن‌های بیان‌کننده bcl-2، ۱۲۴۰
ژن‌های سرکوب‌کننده توموری، ۱۲۴۰
ژنیکوماستی، ۸۸۹
ژن P53، ۱۲۴۰
ژیاردیازیس، ۱۱۷۰، ۱۲۱۷
ژیاردیالامبلیا و کریپتوسپوریدیم پاروم، ۱۲۲۲
ژیگانتیسم، ۸۸۴

س

ساختمان داپتومایسین، ۱۰۵۸
سارکوئیدوز، ۱۰۲۴
سارکوم اوستئوژنیک، ۱۲۴۱
سارگراموستیم، ۷۹۲
سارین، ۱۳۲۱
ساکیناویر، ۱۱۵۲، ۱۱۵۳
سالکونازول، ۱۳۹۴
سالیسیلات، ۸۵۱، ۱۳۶۰، ۱۴۰۸
سالیسیلات‌های غیراستیله، ۸۵۱
سالیسیل سالیسیلات، ۸۵۱
ساوپالمتو، ۱۴۸۴
اثرات فارماکولوژیک، ۱۴۸۴
احتیاطات، ۱۴۸۵
تداخلات دارویی، ۱۴۸۵
شیمی، ۱۴۸۴
عوارض جانبی، ۱۴۸۵
کارآزمایی‌های بالینی، ۱۴۸۵
مقدار مصرف، ۱۴۸۵
سایتومگالوویروس (CMV)، ۱۱۲۶
سایمتیدین، ۸۱۲، ۱۱۲۸، ۱۲۳۲، ۱۲۳۵، ۱۴۱۷، ۱۴۱۹، ۱۵۲۰
سپتی‌سمی، ۱۱۸۷
سترورلیکس، ۸۹۲
ستوکزیماب، ۱۲۶۴، ۱۲۶۷، ۱۲۹۹
سدیم استیبوگلوکونات، ۱۲۲۲، ۱۲۲۴
سدیم بی‌کربنات، ۱۴۱۶
سدیم دزوکسی کولات، ۱۱۱۳
سدیم سولفاستامید، ۱۳۹۳
سراتیا، ۱۱۸۴
سراتیا مارسیسنس، ۱۱۷۲
سرب، ۱۳۲۹، ۱۳۳۲
درمان، ۱۳۳۷
فارماکودینامیک، ۱۳۳۳
فارماکوکینتیک، ۱۳۳۳
مسمومیت، ۱۳۳۶
سرپین، ۸۲۳
سرتاکونازول، ۱۳۹۴
سرتولیزوماب، ۸۶۳، ۱۴۴۷
فارماکوکینتیک، ۸۶۳
کاربردها، ۸۶۴
مکانیسم عمل، ۸۶۳
سرطان بیضه، ۱۲۷۶
سرطان پروستات، ۸۹۱، ۱۲۷۳
سرطان پستان، ۱۲۵۴، ۱۲۷۲
سرطان تخمدان، ۱۲۷۵

سرطان ریه، ۱۲۷۵
سرطان کلورکتال، ۱۲۵۴، ۱۲۷۴
سرطان کولون، ۹۵۰
سروتونین (5-HT)، ۸۰۱، ۱۴۲۷
سرویسیت، ۱۰۷۱
سفاپیرین، ۱۰۴۸
سفادروکسیل، ۱۰۴۸
سفازولین، ۱۰۴۸، ۱۰۴۹، ۱۰۵۱
سفاکلور، ۱۰۴۹، ۱۰۵۱
سفالکسین، ۱۰۴۸، ۱۰۵۱
سفالوتین، ۱۰۴۸
سفالوسپورین، ۱۰۴۸، ۱۰۷۳، ۱۱۹۲، ۱۲۵۳
سفالوسپورین‌های نسل اول، ۱۰۴۸، ۱۰۵۱
فارماکوکینتیک، ۱۰۴۸
کاربردهای بالینی، ۱۰۴۹
مقدار مصرف، ۱۰۴۸
سفالوسپورین‌های نسل چهارم، ۱۰۵۳
سفالوسپورین‌های نسل دوم، ۱۰۴۹، ۱۰۵۱
فارماکوکینتیک، ۱۰۵۱
کاربردهای بالینی، ۱۰۵۲
مقدار مصرف، ۱۰۵۱
سفالوسپورین‌های نسل سوم، ۱۰۵۲
فارماکوکینتیک، ۱۰۵۲
کاربردهای بالینی، ۱۰۵۳
مقدار مصرف، ۱۰۵۲
سفاماندول، ۱۰۴۹، ۱۰۵۱، ۱۰۵۴
سفامیسین، ۱۰۴۸
سفپروزیل، ۱۰۴۹، ۱۰۵۱
سفپودوکسیم، ۱۰۵۲
سفپودوکسیم پروکستیل، ۱۰۵۲
سفپیم، ۱۰۵۳
سفتازیدیم، ۱۰۵۱، ۱۰۵۲، ۱۰۵۳
سفتازیریم، ۱۰۵۳
سفتریاکسون، ۱۰۵۱، ۱۰۵۲، ۱۰۵۳، ۱۱۶۹، ۱۱۸۳
سفتی‌بوتن، ۱۰۵۲
سفتی‌زوکسیم، ۱۰۵۲
سفدیتورن، ۱۰۵۲
سفدینیر، ۱۰۵۲
سفرادین، ۱۰۴۸، ۱۰۵۱
سفکسیم، ۱۰۵۲
سفمتازول، ۱۰۵۱
سفوپرازون، ۱۰۵۲، ۱۰۵۴
سفوتاکسیم، ۱۰۵۱، ۱۰۵۲، ۱۰۵۳
سفوتتان، ۱۰۵۱، ۱۰۵۴
سفورانید، ۱۰۴۹، ۱۰۵۱
سفورکسیم اکستیل، ۱۰۵۱
سفوروکسیم، ۱۰۴۹، ۱۰۵۱
سفوکسیتین، ۱۰۵۱
سفونیسید، ۱۰۴۹، ۱۰۵۱
سفیپیم، ۱۰۵۱
سفیکسم، ۱۰۵۲
سقط، ۱۳۳۵
سکرتین، ۱۴۳۳
سل، ۱۱۸۸
سلکوکسیب، ۸۵۲
سل نهفته، ۱۱۰۳
سلول‌های بنیادی خون محیطی، ۷۹۳
سلول‌های بینابینی، ۹۷۰
سلول‌های شبه انتروکرومافین، ۱۴۱۶
سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن، ۱۲۸۱
سلول‌های گلیال، ۱۳۰۶
سلول‌های T، ۱۲۹۷
سلولیت، ۱۱۸۷
سلولیت پنومونیت، ۱۱۸۲
سمپاتیک a آدرنرژیک، ۹۸۰
سم‌شناسی زیست محیطی، ۱۳۱۳
سم‌شناسی شغلی، ۱۳۱۱
سم‌شناسی محیطی، ۱۳۱۲
سم گزنه، ۱۲۸۶
سمیت ترکیبی، ۱۵۲۰
سنا، ۱۴۳۱
سنتز آندروژن، ۹۴۰
سنتز پورین، ۱۲۹۴
سنتز موالونات، ۸۳۴
سندرم آنتی‌کولینرژیک، ۱۳۵۹
سندرم بیش‌تحریکی تخمدان، ۸۸۷، ۸۸۹
سندرم پرادر ـ ویلی، ۸۸۲
سندرم پرادر ـ ویلی، ۸۸۳
سندرم پندرد، ۹۰۳
سندرم ترنر، ۸۸۲
سندرم چروس، ۹۳۲
سندرم روده تحریک‌پذیر، ۱۴۳۴
سندرم سروتونینی، ۱۰۷۶
سندرم فانکونی، ۱۱۳۵
سندرم کشندهٔ استیونس ـ جانسون، ۱۲۳۸
سندرم کوشینگ، ۹۳۱، ۹۳۳، ۹۳۹، ۹۶۶
سندرم متابولیک، ۸۳۰
سندرم نفروتیک، ۱۰۳۰
سندرم نوزاد خاکستری، ۱۰۷۵
سندرم هیپراسمولار هیپرگلیسمیک، ۹۹۰
سندروم استیون ـ جانسون، ۱۰۹۲
سندروم دست ـ پا، ۱۲۵۴
سن‌سیشیال تنفسی (RSV)، ۱۱۶۳
سنگ صفرا، ۸۳۲
سوپراکسید دسموتاز، ۱۳۲۶
سوپراکسید دیسموتاز، ۱۴۷۹، ۱۴۸۲
سوتاتول، ۱۰۹۶
سودومونا آئروژینوزا، ۱۱۸۴
سودوموناآئروژینوزا، ۱۳۹۲
سودومونیک اسید، ۱۱۷۰
سورافنیب، ۱۲۶۸
سورافینیب، ۱۲۶۸
سورامین، ۱۲۲۳
سوربیتول، ۱۴۳۰
سوزاک، ۱۱۸۸
سوسپانسیون، ۱۳۷۴
سوسپانسیون کلوئیدی، ۱۱۱۴
سوکرالفات، ۱۴۲۵
تداخلات دارویی، ۱۴۲۶
عوارض جانبی، ۱۴۲۶
فارماکودینامیک، ۱۴۲۶
کاربردهای بالینی، ۱۴۲۶
سوکروز، ۸۳۳
سوکروز آهن، ۷۸۲
سوکسیمر، ۱۳۳۷، ۱۳۳۹، ۱۳۴۳، ۱۳۴۵، ۱۳۴۸
سمیت، ۱۳۴۵
موارد مصرف، ۱۳۴۵
سولامر، ۱۰۲۵
سولباکتام، ۱۰۴۷، ۱۰۵۴
سولفات سدیم، ۱۴۳۰
سولفات گلوکزامین، ۱۴۸۷
سولفادوکسین، ۱۰۹۱، ۱۰۹۳، ۱۲۱۳
سولفادیازین، ۱۰۹۱، ۱۰۹۲، ۱۲۱۴
سولفادیازین نقره، ۱۱۷۸

سولفاسالازین، ۸۶۱، ۱۴۴۱
عوارض جانبی، ۸۶۱
فارماکوکینتیک، ۸۶۱
کاربردها، ۸۶۱
مکانیسم عمل، ۸۶۱
سولفامتوکسازول، ۸۱۲، ۱۰۸۹، ۱۰۹۳، ۱۰۹۴، ۱۱۶۶، ۱۲۱۲، ۱۲۱۴، ۱۲۱۹، ۱۲۵۷
سولفانامیدها، ۱۳۶۶
سولفوبروموفتالئین، ۹۶۰
سولفور، ۱۳۹۹
سولفومتوکسازول، ۱۰۹۱
سولفونامید، ۱۰۹۰، ۱۰۹۲، ۱۱۰۸
سولفونامیدها، ۱۰۸۹
شیمی، ۱۰۸۹
فارماکوکینتیک، ۱۰۹۰
کاربردهای بالینی، ۱۰۹۱
مقاومت، ۱۰۹۰
مکانیسم اثر و فعالیت ضد میکروبی، ۱۰۸۹
سولفون‌ها، ۱۱۰۹
سولفونیل اوره، ۹۸۱
اثربخشی، ۹۹۲
ایمن‌بودن، ۹۹۲
مکانیسم عمل، ۹۹۲
سولفونیل اوره‌های نسل اول، ۹۹۳
سولفیسوکسازول، ۱۰۹۱، ۱۰۹۲
سولفین پیرازون، ۸۷۲
سولکونازول، ۱۳۹۴
سولیسوبنزون، ۱۴۰۰
سولینداک، ۸۴۹، ۸۵۵
سوماتواستاتین، ۸۸۰، ۹۷۸، ۱۴۳۳، ۱۴۵۰
سوماتوتروپین، ۸۸۰، ۹۷۴
سومان، ۱۳۲۱
سونی‌تینیب، ۱۲۶۸
سوءهاضمه بدون زخم، ۱۴۱۹
سیانوکوبالامین، ۷۸۴، ۷۸۷
سیانید، ۱۳۶۱
سیپروترون، ۹۷۵
سیپروترون استات، ۹۵۵، ۹۷۵
سیپروفلوکساسین، ۱۰۹۴، ۱۰۹۵، ۱۰۹۶، ۱۰۹۷، ۱۰۹۸، ۱۱۰۷، ۱۴۳۹، ۱۵۲۰
سیتارابین، ۱۲۵۴، ۱۲۵۵، ۱۲۹۴
سیتالوپرام، ۱۳۵۹
سیتروباکتر، ۱۱۸۴
سیتوپلاسم، ۹۲۵
سیتوتوکسیک، ۱۲۴۲، ۱۲۴۵
سیتوزین، ۱۲۵۰
سیتوکروم P450، ۱۴۳۵
سیتوکروم P450 اکسیداز، ۱۲۴۷
سیتوکین، ۷۹۵، ۹۲۸، ۱۲۸۵، ۱۳۰۴
سیدوفویر، ۱۱۳۲، ۱۱۳۵
سیر، ۱۴۷۷
اثرات فارماکولوژیک، ۱۴۷۷
احتیاطات، ۱۴۷۸
تداخلات دارویی، ۱۴۷۸
شیمی، ۱۴۷۷
عوارض جانبی، ۱۴۷۸
مقدار مصرف، ۱۴۷۸
سیرولیموس، ۱۱۲۱، ۱۲۹۱، ۱۲۹۲، ۱۳۰۳
سیزاپراید، ۱۰۷۳، ۱۴۳۲
سیس‌پلاتین، ۱۲۴۵، ۱۲۵۰، ۱۲۵۳، ۱۲۷۴، ۱۲۷۶
سیستئین، ۱۳۴۵
سیستم ایمنی انطباقی، ۱۲۸۰
سیستم ایمنی ذاتی، ۱۲۷۸
سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون، ۹۶۰
سیستم عصبی روده‌ای، ۱۴۲۷
سیستولی، ۹۶۱
سیستی‌سرکوز، ۱۲۳۵
سیستی‌سرکوزیس، ۱۲۳۳
سیستیک فیبروزیس، ۱۴۴۸
سیسومایسین، ۱۰۷۹
سیفیلیس، ۱۱۸۸
سیکلواکسیژناز، ۱۴۷۴
سیکلوپیروکسی الامین، ۱۳۹۴
سیکلودی‌ان‌ها، ۱۳۲۰
سیکلوسپورین، ۸۵۸، ۸۶۱، ۸۶۵، ۸۶۷، ۱۰۷۱، ۱۱۰۳، ۱۱۱۹، ۱۱۲۰، ۱۱۲۱، ۱۲۸۹، ۱۲۹۰، ۱۲۹۱، ۱۲۹۲، ۱۳۰۳، ۱۵۲۰
عوارض جانبی، ۸۵۸
فارماکوکینتیک، ۸۵۸
کاربردها، ۸۵۸
مکانیسم عمل، ۸۵۸
سیکلوسرین، ۱۰۶۰، ۱۱۰۶
سیکلوفسفاماید، ۸۵۸
کاربردها، ۸۵۸
مکانیسم عمل، ۸۵۸
سیکلوفسفامید، ۱۲۴۵، ۱۲۴۷، ۱۲۴۸، ۱۲۷۰، ۱۲۷۱، ۱۲۷۲، ۱۳۰۳
سیکلوفیلین، ۱۲۹۰
سیگما اپیوئیدی، ۱۴۸۳
سیلاستاتین، ۱۰۵۵
سیلدیانین، ۱۴۸۱
سیلوستازول، ۸۱۹
سیلیبوم دریایی، ۱۴۸۱، ۱۴۸۳
اثرات فارماکولوژیک، ۱۴۸۱
احتیاطات، ۱۴۸۳
تداخلات دارویی، ۱۴۸۳
شیمی، ۱۴۸۱
عوارض جانبی، ۱۴۸۳
کارآزمایی‌های بالینی، ۱۴۸۲
مقدار مصرف، ۱۴۸۳
سیلی‌بین، ۱۴۸۱
سیلی‌بینین، ۱۴۸۲
سیلی‌کریستین، ۱۴۸۱
سیلیمارین، ۱۴۸۲
سیمواستاتین، ۸۳۴، ۸۳۶، ۱۱۵۴، ۱۴۸۹
سیناکالست، ۱۰۲۵
سیناکلست، ۱۰۲۰
سینرژیسم، ۱۱۹۲
سینکاتین، ۱۴۰۹
سینکونا، ۱۲۰۸
سینکونیسم، ۱۲۰۹
سینوزیت، ۱۱۸۲، ۱۱۸۶

ش

شارکول، ۱۳۵۵
شبیه ناپروکسن، ۸۵۵
شربت ایپکاک، ۱۳۵۵
شیر منیزی، ۱۴۳۰
شیزونتیسیدهای بافتی، ۱۲۰۰
شیزونتیسیدهای خونی، ۱۲۰۰
شیستوزوما، ۱۲۳۵
شیستوزوماهای هماتوبیوم، ۱۲۳۴
شیستوزوما هماتوبیوم، ۱۲۳۲
شیستوزومیازیس، ۱۲۳۵

شیگلا، ۱۱۸۴
شیلومیکرونمی اولیه، ۸۳۰
شیلومیکرون‌ها، ۸۲۵، ۸۲۶، ۸۳۰
شیمی، ۸۹۷
شیمی‌درمانی، ۱۲۴۱
شیمی‌درمانی القایی اولیه، ۱۲۴۱
شیمی‌درمانی کمکی جدید، ۱۲۴۱

ص ـ ض

صفحه دستور پزشک، ۱۴۹۱
صفرا، ۱۴۱۴
ضد آتروژنیک، ۸۲۶
ضدآمیب‌های لومینال، ۱۲۱۶
ضد احتقان، ۱۴۷۰
ضداسپاسم‌ها، ۱۴۳۴
ضدافسردگی‌ها، ۱۴۸۴
ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، ۱۲۴۸، ۱۳۵۹
ضدبارداری‌های هورمونی، ۹۵۹
ضدتوموری، ۱۲۴۴
ضد درد اپیوییدی، ۱۳۸۲
ضدسرفه، ۱۴۷۰
ضدعفونی‌کننده‌ها، ۱۱۷۲
ضدمالاریاها، ۱۳۴۹
ضدموسکارینی، ۱۳۵۲
ضعف عضلانی، ۱۳۶۱

ط

طاعون، ۱۰۶۷، ۱۰۸۳
طوفان تیروئیدی، ۹۱۷

ع ـ غ

عفونت استرپتوکوکی، ۱۴۹۲
علف‌کش‌ها، ۱۳۲۵
علف‌کش‌های بی‌پیریدیل، ۱۳۲۶
علف‌کش‌های کلروفنوکسی، ۱۳۲۵
عناصر پاسخگوی استروژن، ۹۴۸
عوارض شنوایی، ۱۰۵۷، ۱۰۸۳
عوارض کلیوی، ۱۰۸۳
عوامل رشد خون‌ساز، ۷۹۰
عوامل شلات‌کننده، ۱۳۴۳
عوامل ضدالتهابی غیر استروییدی (NSAIDها)، ۱۳۸۶
عوامل مهارکننده TNF-a، ۸۶۲
غده تیروئید، ۹۰۲
غلظت باکتریسیدال حداقل (MBC)، ۱۱۸۸
غلظت مهاری حداقل MIC، ۱۱۸۸

ف

فادروزول، ۹۶۸
فارماکودینامیک، ۷۹۳
فارماکوکینتیک، ۸۹۷
فارماکوکینتیکی، ۱۴۲۲
فارنژیت استرپتوکوکی، ۱۱۸۸
فازهای G1 و S ، ۱۲۴۷
فاسکیولوپزیس بوسکی، ۱۲۳۳
فاسیولاهپاتیکا، ۱۲۲۳
فاسیولیازیس، ۱۲۲۹
فاکتور تحریک‌کننده کلونی گرانولوسیت، ۷۹۰
فاکتور تحریک‌کننده کلونی گرانولوسیت ـ ماکروفاژ، ۷۹۰
فاکتور حفاظت در برابر نور، ۱۴۰۰
فاکتور خارجی، ۷۸۴
فاکتور داخلی، ۷۸۴
فاکتور رشد سیتوکینی، ۱۴۸۲
فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳، ۱۰۱۵
فاکتور روماتوئید، ۱۲۸۷
فاکتور ضد نکروز توموری، ۱۴۴۶
عوارض جانبی، ۱۴۴۷
فارماکودینامیک، ۱۴۴۶
فارماکوکینتیک، ۱۴۴۶
کاربردهای بالینی، ۱۴۴۷
فاکتور نوترکیب VIIa، ۸۲۲
فاکتورهای رشد خون‌سازی، ۷۷۷
فاکتورهای رشد مگاکاریوسیت، ۷۹۵
سمیت، ۷۹۶
شیمی، ۷۹۵
فارماکودینامیک، ۷۹۶
فارماکوکینتیک، ۷۹۵
فارماکولوژی بالینی، ۷۹۶
فاکتورهای رشد میلوئید، ۷۹۲
سمیت، ۷۹۵
شیمی، ۷۹۲
فارماکوکینتیک، ۷۹۲
فارماکولوژی بالینی، ۷۹۳
فاکتورهای رشد میلوئیدی، ۷۹۴
فاکتور V لیدن، ۸۱۹
فاکتور VIIa، ۸۰۴
فام‌سیکلوویر، ۱۱۲۸، ۱۱۳۰
فاموتیدین، ۱۴۱۷، ۱۴۲۰
فامی‌سیکلوویر، ۱۱۲۶
فانسیدار، ۱۲۱۳، ۱۲۱۴
فبوکسوستات، ۸۷۲، ۸۷۴
عوارض جانبی، ۸۷۴
فارماکودینامیک، ۸۷۴
فارماکوکینتیک، ۸۷۴
کاربردها، ۸۷۴
مقادیر مصرف، ۸۷۴
فردوکسین اکسید، ۱۲۲۲
فرضیه کشندگی لگاریتمی، ۱۲۴۲
فرمالدهید، ۱۱۷۶
فرمالین، ۱۱۷۷
فرمول کوکرافت ـ گالت، ۱۰۸۳
فرمول Cockroft-Gault، ۱۳۸۰
فروپورتین، ۷۷۹
فروکتوز، ۸۳۳
فسفات، ۱۰۰۹، ۱۰۲۳
فسفریلاسیون، ۱۰۸۰
فسفولیپاز A2، ۹۲۹
فسفومایسین، ۱۰۵۹
فسفومایسین ترومتامول، ۱۰۶۰
فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی، ۸۰۵
فعالیت باکتریسیدی، ۱۱۸۹
فلاوون گلیکوزید، ۱۴۸۰
فلاوونوئیدها، ۱۴۷۴
فلاوونوئیدی، ۱۴۷۹
فلزات، ۱۳۲۹
فلزات سنگین، ۱۱۷۸
فلوئورواراسیل، ۱۴۰۹
فلوئوروواوراسیل، ۱۴۰۹
فلوتامید، ۸۹۱، ۹۷۶
فلودارابین، ۱۲۵۶
فلودارابین فسفات، ۱۲۵۶

فلودروکورتیزون، ۹۳۱، ۹۳۲، ۹۳۷، ۹۳۸
فلوراوراسیل، ۱۱۱۶
فلوراوراسیل (5-FU)، ۱۲۵۳
فلوراید، ۱۰۲۱
فلوربی‌پروفن، ۸۵۳
فلوروپریمیدون، ۱۲۵۰
فلوروپیریمیدین، ۱۲۴۵، ۱۲۵۱، ۱۲۵۳، ۱۲۷۴
فلوروکسامین، ۱۵۲۰
فلوروکینولون، ۱۰۶۰، ۱۰۹۶، ۱۱۰۷، ۱۱۴۳
عوارض جانبی، ۱۰۹۶
فارماکوکینتیک، ۱۰۹۶
فعالیت ضد باکتریایی، ۱۰۹۴
کاربردهای بالینی، ۱۰۹۶
مقاومت، ۱۰۹۵
مکانیسم اثر، ۱۰۹۴
فلورویوراسیل (5-FV)، ۱۲۳۹، ۱۲۵۱
فلوسیتوزین، ۱۱۱۶
شیمی و فارماکوکینتیک، ۱۱۱۶
کاربرد بالینی، ۱۱۱۸
کاربرد بالینی و عوارض جانبی، ۱۱۱۶
مکانیسم عمل و مقاومت، ۱۱۱۶، ۱۱۱۸
فلوکستین، ۱۳۵۹، ۱۵۲۰
فلوکونازول، ۸۱۲، ۱۱۱۸، ۱۱۱۹، ۱۱۴۶، ۱۱۹۰، ۱۳۹۴، ۱۵۲۰
فلومازنیل، ۱۳۶۳
فلونیزولاید، ۹۳۷
فلوواستاتین، ۸۳۴
فناستین، ۸۶۸
فن‌فورمین، ۹۹۶
فنلزین، ۱۳۵۹
فنوباربیتال، ۹۰۶، ۱۱۲۱، ۱۳۶۴، ۱۳۷۲
فنوتیازین‌ها، ۸۱۲، ۱۳۸۲، ۱۴۳۹
فنوفیبرات، ۸۳۷
فنول‌ها، ۱۱۷۵
فنی‌توئین، ۹۰۶، ۹۸۰، ۹۹۰، ۱۰۶۶، ۱۰۷۵، ۱۱۰۲، ۱۱۴۶، ۱۲۳۲، ۱۲۳۵، ۱۲۶۷، ۱۳۶۶، ۱۳۷۲، ۱۵۲۰
فورانوکومارین‌ها، ۱۵۲۰
فوزاپرپیتانت، ۱۴۳۹
فوزوباکتریوم ـ پروتلا پروفیروموناس، ۱۱۸۵
فوسامپرناویر، ۱۱۴۷، ۱۱۵۱
فوسکارنت، ۱۱۳۲، ۱۱۳۳
فولوسترانت، ۹۶۸
فولیتروپین آلفا، ۸۸۶
فولیتروپین بتا، ۸۸۶
فولینیک اسید، ۱۰۹۱
فونداپارینوکس، ۸۰۹
فون‌ویلبراند، ۸۲۲
فیبرات، ۸۳۱
فیبرات‌ها، ۸۳۷
فیبروئیدهای رحمی، ۸۹۱
فیبریلاسیون دهلیزی، ۹۱۹
فیبرینوژن، ۸۰۳
فیبرینولیز، ۸۰۵
فیتواستروژن‌ها، ۱۳۲۹
فیتونادیون، ۸۲۰
فیداکسومایسین، ۱۱۸۰
فیداکسومیسین، ۱۱۷۰
فیلتراسیون گلومرولی، ۱۴۱۷
فیلگراستیم، ۷۹۲
فیناستراید، ۹۷۵، ۱۴۸۵
فیناستريد، ۱۴۱۱

ق

قاشق پر چایخوری، ۱۴۹۲
قاشق پر غذاخوری، ۱۴۹۲
قانون کلارک، ۱۳۷۷
قانون یونگ، ۱۳۷۷

ک

کابازتیاکسل، ۱۲۶۰
کابرگولین، ۸۹۴
کاپرئومایسین، ۱۱۰۵، ۱۱۰۶
کاپروماب پندتید، ۱۳۰۰
کاپسیتابین، ۱۲۵۴
کاتکول آمین، ۹۰۹، ۱۳۰۸
کادمیوم، ۱۳۳۰، ۱۳۴۳
کارآزمایی دوسوکور، ۱۴۸۶
کارایی، ۱۲۴۴
کارباپنم‌ها، ۱۰۵۱، ۱۰۵۵، ۱۱۹۲
کاربامازپین، ۹۰۶، ۱۰۶۶، ۱۲۳۲، ۱۲۳۵، ۱۳۵۴، ۱۵۲۰
کاربامازین، ۱۲۳۰
کاربردهای بالینی، ۱۱۰۲
کاربوپلاتین، ۱۲۴۵، ۱۲۵۰
کارپروفن، ۸۵۶
کاردنولید، ۱۳۶۲
کاردیومیوپاتی احتقانی، ۱۳۳۹
کارسینوژن، ۱۲۳۹
کارسینوم پیشرفته پروستات، ۹۷۴
کاسپوفونجین، ۱۱۲۰، ۱۱۲۱
کاسکارا، ۱۴۳۱
کالسی‌پوترین، ۱۴۰۳
کانابینوییدها، ۱۴۴۰
کاناکینوماب، ۱۳۰۷
کانامایسین، ۱۰۷۹، ۱۰۸۳، ۱۰۸۶، ۱۰۸۷، ۱۱۰۶، ۱۳۸۶
کاندیدا، ۱۱۸۵
کاندیدیازیس، ۱۰۶۸، ۱۳۹۵
کپسیتابین، ۱۲۵۴، ۱۲۷۴
کتابچهٔ راهنمای داروهای بدون نسخه، ۱۴۷۰
کتواسیدوز دیابتی، ۹۸۹
کتوپروفن، ۸۵۴
کتورولاک، ۸۶۹
کتوکونازول، ۹۳۹، ۹۷۴، ۱۱۱۷، ۱۱۱۸، ۱۱۱۹، ۱۱۲۲، ۱۳۸۴، ۱۳۹۴، ۱۳۹۶، ۱۴۳۹، ۱۵۲۰
کچلی بدن، ۱۱۲۲
کراتودرمای کف دست و پا، ۱۴۰۸
کراتوزپیلاریس، ۱۴۰۸
کراتوکونژنکتیویت، ۱۱۳۱
کراتولیتیک، ۱۴۰۸
کراتین کیناز (CK)، ۸۳۶، ۱۱۴۲
کراتینین، ۱۰۸۲
کراتینین سرم، ۱۳۳۵
کرایوپیرین، ۱۳۰۷
کربوکسی هموگلوبین، ۱۳۱۵
کربوهیدرات، ۹۹۰
کرمک، ۱۲۳۲
کرم‌ها، ۱۳۹۱
کروتامیتون، ۱۳۹۹
کروموبلاستومایکوز، ۱۱۱۶
کرونوتروپیک، ۱۰۰۴
کریپتوکوک، ۱۱۸۵
کریپتوکوکوس، ۱۱۱۶

کریپتوکوکوس نئوفورمنس، ۱۱۱۸
کزاز، ۱۵۲۱
کشاله ران، ۱۱۲۲
کشندگی وابسته به زمان، ۱۱۸۹
کشندگی وابسته به غلظت، ۱۱۸۹
کف‌ها، ۱۳۹۱
کلادریبین، ۱۲۵۷
کلاریترومایسین، ۱۰۷۱، ۱۴۲۳، ۱۴۲۷، ۱۴۳۹، ۱۵۲۰
کلامیدیا، ۱۰۶۴، ۱۰۶۵، ۱۱۸۵
کلامیدیا تراکوماتیس، ۱۰۸۹، ۱۱۸۳
کلانژیت، ۹۶۳
کلاوولانیک، ۱۰۴۷
کلاوولانیک اسید، ۱۰۵۴
کلبسیلا، ۱۰۴۸، ۱۱۸۴
کلبسیلا پنومونیه، ۱۰۵۴
کلر، ۱۱۷۵
کلرآمین T، ۱۱۷۵
کلرامبوسیل، ۱۲۷۰
کلرامفنیکل، ۱۰۷۴، ۱۱۹۰، ۱۵۲۰
عوارض جانبی، ۱۰۷۵
فارماکوکینتیک، ۱۰۷۴
کاربردهای بالینی، ۱۰۷۴
مکانیسم اثر و فعالیت ضدباکتری، ۱۰۷۴
کلرامفنیکل سوکسینات، ۱۰۷۴
کلرپروپامید، ۹۹۴، ۱۰۷۵
کلروپرومازین، ۱۳۸۲
کلروتریانسن، ۹۴۶
کلروفرم، ۱۳۱۸، ۱۴۰۹
کلروکین، ۸۵۷، ۸۵۸، ۸۶۷، ۱۲۰۰، ۱۲۰۴، ۱۲۰۵، ۱۲۱۳
احتیاطات، ۱۲۰۵
شیمی، ۱۲۰۳
عوارض جانبی، ۸۵۸، ۱۲۰۵
فارماکوکینتیک، ۸۵۸، ۱۲۰۳
کاربردها، ۸۵۸
کاربردهای بالینی، ۱۲۰۴
مکانیسم عمل، ۸۵۷
موارد منع مصرف، ۱۲۰۵
کلروکینین، ۱۲۰۳
کلرهگزیدین، ۱۱۷۴، ۱۱۷۵
کلرهگزیدین دی‌گلوکونات، ۱۱۷۴
کلرید سدیم، ۱۴۳۰
کلسترول، ۸۲۵، ۸۳۹، ۸۴۱، ۹۳۸، ۹۶۳، ۱۱۱۳، ۱۴۵۰، ۱۴۸۶
کلسترول استریفیه نشده، ۸۲۶
کلستریدیوم دیفیسیل، ۱۰۵۶، ۱۰۵۷، ۱۱۶۹، ۱۱۸۵
کلستیپول، ۱۴۳۳
کلستیراسین، ۸۴۱
کلستیرامین، ۸۴۰، ۸۵۹، ۹۱۷، ۱۴۳۳
کلسولام، ۱۴۳۳
کلسی‌تریول، ۱۰۲۷، ۱۰۲۸
کلسی‌تونین، ۱۰۱۷، ۱۰۲۳، ۱۰۲۹، ۱۰۳۱
کلسیفدیول، ۱۰۲۸
کلسیم، ۱۰۰۹، ۱۰۲۱، ۱۰۲۴، ۱۱۷۶، ۱۳۳۳، ۱۳۴۵، ۱۳۴۶
کلسیم دی سدیم ادتا، ۱۳۳۷
کلسیم سیترات، ۱۰۲۴
کلسیم فسفات، ۱۰۲۴
کلسیم کربنات، ۱۰۲۴، ۱۴۱۶
کلسیم گلوکونات، ۱۰۲۴
کلسیم لاکتات، ۱۰۲۴
کلسی‌نورین، ۱۲۹۱
کلشی‌سین، ۸۷۰، ۸۷۱، ۹۸۰
فارماکودینامیک، ۸۷۰
فارماکوکینتیک، ۸۷۰
کاربردها، ۸۷۰
مقدار مصرف، ۸۷۱
کلوپیدوگرل، ۸۱۷، ۸۱۸، ۸۲۰
کلوتریمازول، ۱۱۱۷، ۱۳۹۴
کلورامبوسیل، ۱۲۴۵
کلوفازیمین، ۱۱۰۹
کلومیفن، ۸۸۷، ۹۶۶، ۹۶۹
کلومیفن سیترات، ۹۶۸
اثرات فارماکولوژیک، ۹۶۹
احتیاطات، ۹۶۹
عوارض جانبی، ۹۶۹
کاربرد بالینی، ۹۶۹
موارد منع مصرف، ۹۶۹
کلون، ۱۲۸۲
کلون تومور، ۱۲۴۴
کلونورشیازیس، ۱۲۳۵
کلونیزاسیون، ۱۴۲۴
کلونی‌های استرپتوکوکی، ۱۳۹۱
کله‌سیستوکینین، ۹۸۰
کله‌سیستیت، ۹۶۳
کلیرانس، ۱۳۵۰
کلیرانس کراتینین، ۱۳۳۵
کلیرانس کلیوی، ۱۴۲۱
کلیستین، ۱۱۷۰
کلیندامایسین، ۱۰۷۰، ۱۰۷۲، ۱۱۹۰، ۱۲۰۸، ۱۲۱۱، ۱۲۱۵، ۱۳۹۳، ۱۴۰۲
عوارض جانبی، ۱۰۷۳
فارماکوکینتیک، ۱۰۷۲
کاربردهای بالینی، ۱۰۷۳
مکانیسم اثر خاصیت ضدباکتریایی، ۱۰۷۲
کلیندامایسین فسفات، ۱۳۹۳
کمبود HDL، ۸۳۲
کمپتوتسین، ۱۲۶۱
کمپلکس آهن سدیم گلوکونات، ۷۸۳
کمپلکس آهن ـ سوکروز، ۷۸۳
کمپلکس فاکتور بافتی ـ VIIa، ۸۰۴
کمپلکس گلوکونات فریک سدیم، ۷۸۲
کمپلمان، ۹۲۹
کمپیلوباکترژونی، ۱۱۸۴
کم‌خونی پرنشیوز، ۷۸۶
کم‌خونی فقر آهن، ۷۸۱
کم‌خونی مگالوبلاستیک، ۷۸۵، ۷۸۹
کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکروم، ۷۷۸
کم‌خونی همولیتیک، ۸۶۹
کم‌کاری تیروئید، ۹۱۰
کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی، ۹۱۵
کم‌کاری تیروئیدی ناشی از دارو، ۹۱۵
کموتاکتیک، ۱۲۸۵
کموکاین، ۱۲۷۹
کندروئیتین سولفات، ۱۴۸۷
کوآرتم، ۱۲۰۲
کوآنزیم Q10، ۱۴۷۳، ۱۴۸۵، ۱۴۸۶
تداخلات دارویی، ۱۴۸۶
عوارض جانبی، ۱۴۸۶
کاربردهای بالینی، ۱۴۸۵
مقدار مصرف، ۱۴۸۶
کوتاهی قد با علت نامعلوم، ۸۸۲
کورتیزول، ۹۲۲، ۹۲۴، ۹۲۷، ۹۳۳، ۹۶۰
فارماکودینامیک، ۹۲۵

فارماکوکینتیک، ۹۲۴
کورتیزون، ۹۲۷، ۹۳۵
کورتیکواستروئید، ۸۶۸، ۹۳۳، ۹۳۶، ۱۱۱۵، ۱۲۲۸، ۱۲۳۰، ۱۲۳۶، ۱۲۹۱، ۱۳۰۱، ۱۳۳۷
عوارض جانبی، ۸۶۸
کاربردها، ۸۶۸
کورتیکواستروئیدهای صناعی، ۹۲۹
احتیاطات، ۹۳۶
سمیت، ۹۳۴
فارماکودینامیک، ۹۳۰
فارماکوکینتیک، ۹۳۰
فارماکولوژی بالینی، ۹۳۱
موارد منع مصرف، ۹۳۶
کورتیکواسترون، ۹۲۵
کورتیکواسترون استات، ۹۳۲
کورتیکواستروییدهای موضعی، ۱۴۰۵
شیمی، ۱۴۰۵
عوارض جانبی، ۱۴۰۶
فارماکوکینتیک، ۱۴۰۵
کورتیکواستروییدی، ۱۴۰۵
کورتیکوتروپین، ۹۴۹
کوررنگی قرمز ـ سبز، ۱۱۰۴
کوریوکارسینوم، ۱۲۴۳
کوریوگنادوتروپین آلفا، ۸۸۷
کوکایین، ۱۳۵۲
کوکسیدئیوئیدمایکوز، ۱۱۱۸
کوکسیدیوئیدس ایمیتیس، ۱۱۸۵
کوکسیدیوایدومایکوز، ۱۱۱۵
کوکسی‌های گرم مثبت، ۱۱۸۴
کوکسی‌های گرم منفی، ۱۱۸۴
کولستیپول، ۸۴۰
کولسولام، ۸۴۰
کولورکتال (CRC)، ۱۲۷۴
کوله‌سیستوکینین، ۱۴۳۳
کولیت، ۱۱۳۲
کولیت آمیبی، ۱۲۱۶
کولین استراز، ۱۲۳۷
کولین استیل ترانسفراز، ۱۳۸۳
کوندیلوما اکومیناتوم، ۱۴۰۹
کونیواپتان، ۸۹۸
کویناگولید، ۸۹۴
کهیری، ۱۲۳۶
کیموکین‌ها، ۹۲۸
کینتیک درجه اول، ۱۳۵۰
کینتیک درجه صفر، ۱۳۵۰
کینتیک سموم، ۱۳۴۹
کینگاسو، ۱۲۰۶
کینولون، ۱۱۹۰
کینیدین، ۱۰۹۶، ۱۲۰۲، ۱۲۰۹، ۱۲۱۰، ۱۳۸۴، ۱۴۳۹، ۱۵۲۰
کینین، ۱۲۰۰، ۱۲۰۲، ۱۲۰۸، ۱۲۰۹، ۱۲۱۰
اثر ضدمیکروبی، ۱۲۰۸
احتیاطات، ۱۲۰۹
شیمی، ۱۲۰۸
عوارض جانبی، ۱۲۰۸
فارماکوکینتیک، ۱۲۰۸
کاربردهای بالینی، ۱۲۰۸
مقاومت، ۱۲۰۸
موارد منع مصرف، ۱۲۰۹
کینین سولفات، ۱۲۰۸

گ

گاتی‌فلوکساسین، ۱۰۹۶، ۱۱۰۷
گاز آرسین، ۱۳۴۰
گاستروانتریت هموراژیک، ۱۳۴۱
گاستروپارزی، ۱۴۲۹
گاسترین، ۱۴۲۴، ۱۴۳۳
گاسترینوما، ۱۴۲۴
گالانتامین، ۱۳۸۴
گاما ـکربوکسیلاسیون، ۸۰۹
گاماهیدروکسی بوتیرات (GHB)، ۱۳۶۳
گامای هگزاکلروسیکلوهگزان، ۱۳۹۸
گان‌سیکلووير، ۱۱۲۸، ۱۱۳۲، ۱۱۳۳، ۱۱۳۴
گانیرلیکس، ۸۹۲
گرادیان غلظت، ۱۳۸۹
گرامیسیدین، ۱۳۹۲
گرانولوماتوز وگنر، ۱۲۹۴
گرانیسترون، ۱۴۳۵، ۱۴۳۸
گریزئوفولوین، ۱۳۹۴، ۱۳۹۶
گریزناپذیر، ۱۳۱۴
گریزوفولوین، ۱۱۲۱
گزانتین، ۸۷۳، ۸۷۴
گزانتین اکسیداز، ۸۷۴، ۱۲۵۶، ۱۲۹۳
گزش مار زنگی، ۱۳۶۴
گزیلن، ۱۳۲۰
گلارژین، ۹۸۵
گلوبولین باندشونده به کورتیکوستروئید (CBG)، ۹۴۹
گلوبولین متصل به تیروکسین (TBG)، ۹۴۹
گلوتاتیون، ۱۲۴۷، ۱۴۸۲
گلوتاتیون S- ترانسفراز، ۱۲۴۷
گلوتارآلدهید، ۱۱۷۶
گلوتامیک اسید، ۹۸۵
گلوکاکن، ۱۴۳۳
گلوکاگون، ۹۲۸، ۹۷۸، ۹۸۰، ۹۹۰، ۱۰۰۴
اثرات فارماکولوژیک، ۱۰۰۴
عوارض جانبی، ۱۰۰۵
کاربردهای بالینی، ۱۰۰۵
گلوکاگون ـ ۱ (GLP-1)، ۹۸۰
گلوکز، ۸۳۱، ۹۹۹
گلوکزآمین، ۱۴۸۶
اثرات فارماکولوژیک، ۱۴۸۶
تداخلات دارویی، ۱۴۸۷
عوارض جانبی، ۱۴۸۷
کاربردهای بالینی، ۱۴۸۶
مقدار مصرف، ۱۴۸۷
گلوکزآمین سولفات، ۱۴۸۷
گلوکز (GIP)، ۹۸۰
گلوکورونیک اسید، ۱۰۷۴
گلوکوزامین، ۱۴۷۳، ۱۴۸۷
گلوکوکورتیکوئید، ۹۲۲، ۹۲۵، ۹۲۶، ۹۲۷، ۹۲۸، ۹۲۹، ۹۳۰، ۹۳۳، ۱۰۱۷، ۱۰۲۳، ۱۰۲۸، ۱۲۸۹، ۱۳۰۳، ۱۳۰۸، ۱۴۴۷
گلوکوکورتیکوئیدها، ۸۴۷، ۹۲۹، ۹۳۶، ۱۲۸۸، ۱۴۴۳، ۱۴۴۴
فارماکودینامیک، ۱۴۴۳
فارماکوکینتیک، ۱۴۴۳
گلوکوکورتیکوئیدی، ۹۴۰، ۹۶۵، ۹۶۶، ۹۶۷، ۱۴۴۵
عوارض جانبی، ۱۴۴۴
کاربردهای بالینی، ۱۴۴۴
گلوکوم، ۱۳۸۶
گلوکونئوژنز، ۹۹۶، ۱۰۰۴
گلوکونات کلسیم، ۱۰۸۷
گلولیزین، ۹۸۶، ۹۸۷

گلی‌بوراید، ۹۹۱، ۹۹۴
گلی‌پزاید، ۹۹۱، ۹۹۴
گلی‌سنتین، ۱۰۰۴
گلیسین، ۹۸۶، ۱۴۳۰
گلیفوسات، ۱۳۲۵
گلیکوپپتیدها، ۱۰۵۱
گلیکوپروتئین، ۱۳۷۹
گلیکوزیدهای دیژیتالی، ۸۴۰
گلیکوزیدهای قلبی، ۱۳۸۵
گلیکوژن، ۹۵۴
گلیکوژن سنتاز، ۹۸۲
گلی‌مپیراید، ۹۹۴
گُم پرتزیان، ۱۲۴۲
گنادوتروپین، ۸۸۵
شیمی، ۸۸۶
فارماکودینامیک، ۸۸۷
فارماکوکینتیک، ۸۸۶
فارماکولوژی بالینی، ۸۸۷
کاربردهای قدیمی، ۸۸۸
موارد منع مصرف، ۸۸۹
گنادوتروپین کوریونیک انسانی، ۸۸۷
گنادوتروپین‌ها، ۸۸۹، ۸۹۰
گنادورلین، ۸۹۲
گندزداها، ۱۱۷۲
گنوکوک، ۱۰۶۴
گواتر سمی تک ندول، ۹۱۷
گواتر سمی چند ندول، ۹۱۷
گواتر غیر سمی، ۹۱۹
گوانوزین، ۱۱۳۰، ۱۱۵۹، ۱۱۶۳
گوانین، ۱۲۵۰
گوسرلین، ۸۸۹، ۸۹۱، ۸۹۲، ۹۷۴
گوسی‌پول، ۹۷۶
گولیموماب، ۸۶۴
فارماکوکینتیک، ۸۶۴
کاربردها، ۸۶۴
مکانیسم عمل، ۸۶۴
گونادارک، ۹۴۳
گونادوتروپین، ۸۸۶، ۹۵۳، ۹۷۲
سمیت، ۸۸۹
گونادورلین، ۸۸۹
گونه‌های بارتونلا، ۱۱۸۳
گیرنده زداینده، ۸۲۵
گیرنده گامای فعال شده تکثیرکننده پراکسی‌زوم، ۹۹۷

ل

لارو جلدی، ۱۲۳۷
لاکتوبیونات، ۱۰۷۰
لاکتولوز، ۱۴۳۰
لاکتون، ۱۴۸۰
لامی‌وودین، ۱۱۴۲، ۱۱۴۴، ۱۱۴۶، ۱۱۵۸، ۱۱۶۰
لانرئوتید، ۸۸۵
لانسوپرازول، ۱۴۲۰، ۱۴۲۵
لاواژ معدی، ۱۳۵۵
لپاتینیب، ۱۲۵۴
لپتین، ۹۸۰
لپیرودین، ۸۱۴
لتروزول، ۹۶۸، ۱۲۴۱
لفلونوماید، ۸۵۹، ۸۶۷، ۱۲۹۴
عوارض جانبی، ۸۵۹
فارماکوکینتیک، ۸۵۹
کاربردها، ۸۵۹
مکانیسم عمل، ۸۵۹
لکوپنی، ۱۱۱۶
لکوترین، ۱۳۰۸، ۱۴۸۲
لکوسیت، ۹۳۶
لکوسیتوز، ۱۱۸۸، ۱۲۱۰، ۱۲۱۱، ۱۲۳۰
لنالیدومید، ۱۲۹۳
لنفوسیت، ۹۲۹، ۱۲۸۷
لنفوسیت‌های T، ۱۲۸۱
لنفوم، ۱۲۴۳
لنفومای هوچکین، ۱۲۴۱
لنفوم بورکیت، ۱۲۴۱، ۱۲۴۳
لنفوم غیرهوچکینی، ۱۲۷۱
لنفوم هوچکینی، ۱۲۷۱
ACTH، ۹۲۲، ۹۳۵، ۹۳۶، ۹۳۸
لوا لوا، ۱۲۲۹
لوبیپروستون، ۱۴۳۱
لوپرامید، ۱۴۳۲
لوپرولاید استات، ۹۷۴
لوپرولید، ۸۸۹، ۸۹۱، ۸۹۲
لوپوس اریتماتوس، ۱۱۰۱، ۱۲۹۲، ۱۲۹۳
لوپیناویر، ۱۱۴۷
لوپی‌ناویر، ۱۱۵۲
لوتروپین آلفا، ۸۸۶
لورازپام، ۱۳۶۴، ۱۳۸۱
لوراکاربف، ۱۰۴۹، ۱۰۵۱
لوسمی بزرگسالان، ۱۲۶۹
لوسمی حاد، ۱۲۴۳، ۱۲۶۹
لوسمی کودکان، ۱۲۶۹
لوسمی لنفوبلاستی حاد، ۱۲۶۹
لوسمی لنفوسیتی مزمن، ۱۲۷۰
لوسمی میلوژن حاد، ۱۲۴۱، ۱۲۶۹
لوسمی میلوژن مزمن، ۱۲۷۰
لوسمی میلوژنیک، ۱۲۵۵
لوسیون‌ها، ۱۳۹۱
لوکوورین، ۱۲۳۹، ۱۲۵۱
لومفانترین، ۱۲۰۶، ۱۲۰۷، ۱۲۱۶
لومفلوکساسین، ۱۰۹۴
لوواستاتین، ۸۳۴، ۸۳۶، ۱۱۵۴
لووتیروکسین، ۹۰۹، ۹۱۵، ۹۲۱
لووستیریزین، ۱۴۵۷
لووفلوکساسین، ۱۰۹۴، ۱۰۹۵، ۱۰۹۶، ۱۰۹۷، ۱۰۹۸، ۱۱۰۷
لیپاز، ۸۳۹، ۱۴۴۹
۵- لیپواکسیژناز، ۱۴۷۴
لیپواکسیژناز، ۱۴۸۲
لیپوپپتید، ۱۰۵۱
لیپوپروتئین، ۸۲۵، ۸۲۶، ۸۲۸
اختلالات، ۸۲۸
ساختار، ۸۲۶
سنتز، ۸۲۶
کاتابولیسم، ۸۲۶
لیپوپروتئین لیپاز (LPL)، ۸۲۶
لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا، ۸۲۶، ۸۲۸
لیپوپروتئین‌های با دانسیته بسیار کم، ۸۲۷
لیپوپروتئین‌های با دانسیته کم، ۸۲۷
لیپوپروتئین Lp(a)، ۸۲۸
لیپوفیل، ۱۴۷۴
لیدیگ، ۹۷۰
لیزوزم، ۱۲۷۸
لیزینوپریل، ۱۰۳۹
لیسپرو، ۹۸۶
لیشمانیاز، ۱۲۲۴

لیشمانیازیس، ۱۲۲۲
لیشمانیوز، ۱۰۹۳
لیگاند RANK، ۱۰۱۱
لیلوپریستون، ۹۶۷
لیندان، ۱۳۹۸
لینزولید، ۱۰۷۵، ۱۱۰۷، ۱۱۹۰
لینکوزآمید، ۱۰۷۰
لینکومایسین، ۱۰۷۲
لیوتریکس، ۹۰۹
لیوتیرونین، ۹۰۹، ۹۲۱
لیومیوم رحمی، ۸۹۱

م

ماراویروک، ۱۱۵۴
مافنید استات، ۱۰۹۱
ماکروسیتوزیس، ۱۴۴۵
ماکروفاژ، ۱۲۸۵
ماکروفاژها، ۷۸۱، ۹۳۶
ماکرولید، ۱۰۶۹، ۱۴۲۹
ماکولار، ۱۲۳۶
مالاتیون، ۱۳۹۹
مالارون، ۱۲۰۰، ۱۲۰۲، ۱۲۱۲
مالاریا، ۱۱۹۹
مالاریا فالسیپاروم، ۱۰۹۳، ۱۲۰۷
مالتیپل میلوما، ۱۲۷۱
مالوپریم، ۱۲۱۴
مانسونلا استرپتوسرکا، ۱۲۳۰
مانیتول، ۱۳۳۷
مایع سفیدکنندهٔ خانگی، ۱۱۷۵
مایکوباکتری، ۱۰۹۹
مایکوباکتریوم ـ آویوم، ۱۰۷۱
مایکوباکتریوم ـ آویوم کمپلکس، ۱۰۷۱، ۱۱۰۸
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، ۱۰۶۰، ۱۰۸۶، ۱۱۰۶، ۱۱۷۲، ۱۱۸۵
مایکوباکتریوم کانزاسی، ۱۱۰۴
مایکوباکتریوم لپره، ۱۰۷۱، ۱۱۰۹، ۱۱۱۰، ۱۱۸۵
مایکوباکتری‌ها، ۱۱۸۵
مایکوباکتری‌های آتیپیک، ۱۱۰۸، ۱۱۰۹
مایکوپلاسما، ۱۰۶۵
مایکوپلاسما پنومونیه، ۱۱۸۵
مایکوفنولات مافتیل، ۸۶۰
عوارض جانبی، ۸۶۰
کاربردها، ۸۶۰
مکانیسم عمل، ۸۶۰
ماینوکسیدیل، ۱۴۱۱
مبندازول، ۱۲۳۲
احتیاطات، ۱۲۳۲
شیمی، ۱۲۳۲
عوارض جانبی، ۱۲۳۲
فارماکوکینتیک، ۱۲۳۲
کاربردهای بالینی، ۱۲۳۲
موارد منع مصرف، ۱۲۳۲
متابولیسم، ۱۵۲۰
متادون، ۱۱۰۳، ۱۱۲۵، ۱۱۴۳، ۱۱۴۶، ۱۱۵۸، ۱۳۷۵
متاسیکلین، ۱۰۶۸
متالنستریل، ۹۴۶
متامفتامین، ۱۴۵۹
متانول، ۱۳۵۴، ۱۳۶۳
مترونیدازول، ۸۱۲، ۱۰۵۷، ۱۱۴۴، ۱۱۶۹، ۱۱۸۰، ۱۱۹۰، ۱۲۱۶، ۱۲۱۷، ۱۲۱۸، ۱۳۹۳، ۱۴۲۳، ۱۴۲۷، ۱۵۲۰
احتیاطات، ۱۲۱۷
عوارض جانبی، ۱۲۱۷
فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل، ۱۲۱۷
کاربردهای بالینی، ۱۲۱۷
متریفونات، ۱۲۳۲
احتیاطات، ۱۲۳۳
شیمی، ۱۲۳۲
عوارض جانبی، ۱۲۳۳
فارماکوکینتیک، ۱۲۳۲
کاربرد بالینی، ۱۲۳۳
موارد منع مصرف، ۱۲۳۳
متسترول، ۹۴۶
متسیلین، ۱۰۴۶
متفورمین، ۹۹۱، ۹۹۶
متنامین، ۱۱۷۱
متنامین ماندلات، ۱۱۷۱
متنامین هیپورات، ۱۱۷۱
متوپرولول، ۹۱۳، ۹۱۷
متوترکسات، ۸۶۴، ۸۶۷، ۱۲۵۱، ۱۲۵۳، ۱۲۹۴، ۱۳۰۳، ۱۴۴۵، ۱۴۴۷
عوارض جانبی، ۱۴۴۵
فارماکودینامیک، ۱۴۴۵
فارماکوکینتیک، ۱۴۴۵
کاربردهای بالینی، ۱۴۴۵
متوتروکسات، ۸۵۹، ۸۶۰، ۸۶۳، ۸۶۴
عوارض جانبی، ۸۶۰
فارماکوکینتیک، ۸۵۹
کاربردها، ۸۵۹
مکانیسم عمل، ۸۵۹
متوکسالن، ۱۳۹۹
متوکلوپرامید، ۱۴۲۸، ۱۴۲۹، ۱۴۳۹
عوارض جانبی، ۱۴۲۹
کاربردهای بالینی، ۱۴۲۸
مت‌هموگلوبینمی، ۸۶۱، ۸۶۹، ۱۲۱۲
متی‌راپون، ۹۳۹، ۹۴۰
متی‌سیلین، ۱۰۵۳، ۱۳۹۲
متیل‌پردنیزولون، ۸۶۰
متیل پردنیزولون، ۱۰۷۱
متیل تستوسترون، ۹۷۱
متیل سلولز، ۱۴۲۹
متیل کلروفرم، ۱۳۱۸
متیل‌نالترکسون، ۱۴۳۲
متی‌مازول، ۹۰۲، ۹۱۱، ۹۱۲، ۹۱۶، ۹۱۷، ۹۱۸
متیونین، ۷۸۴
محرک‌ها، ۱۴۸۴
محلول لوگل، ۹۲۱
مدروکسی پروژسترون، ۹۵۱، ۹۵۵
مدروکسی پروژسترون استات، ۹۵۳، ۹۵۵، ۹۷۶
مدروکسی پروژسترون استات دپو، ۹۶۴
مرجع نامگذاری ایالات متحده، ۱۵۰۰
مرد قرمز یا گردن قرمز، ۱۰۵۷
مرده‌زایی، ۱۳۳۵
مرفین، ۱۳۷۵
مرکاپتوپورین، ۱۲۹۳
۶ مرکاپتوپورین، ۱۴۴۴
۶ ـ مرکاپتوپورین، ۱۴۹۵
مرکاپتوپورین (6-MP)، ۱۲۵۵
مرکاپتوپورینی، ۱۲۹۳
مروپنم، ۱۰۵۱، ۱۰۵۵
مزلوسیلین، ۱۰۴۷
مژسترول، ۹۵۳
مس، ۹۴۹، ۱۳۴۳

مسالامین، ۱۴۴۱
مسدودکننده‌های بتا، ۱۳۶۰
مسدودکننده‌های کانال کلسیم، ۱۳۶۰
مسمومیت، ۱۳۳۲
مسمومیت فلزات سنگین، ۱۳۳۲
مسهل، ۱۳۷۹
مسیر فاکتور بافتی، ۸۰۴
مشتقات فیبریک اسید، ۸۳۷
سمیت، ۸۳۷
شیمی، ۸۳۷
فارماکوکینتیک، ۸۳۷
مصارف درمانی، ۸۳۷
مقدار مصرف، ۸۳۷
مکانیسم عمل، ۸۳۷
مشتقات موضعی، ۱۳۹۴
مشتقات d– فنیل‌آلانین، ۹۹۵
مصرف لکوورین، ۸۶۰
مطالعات سینرژیسم، ۱۱۸۸
مفلوکین، ۱۲۰۰، ۱۲۰۲، ۱۲۰۹، ۱۲۱۰
اثر ضدمالاریایی، ۱۲۰۹
احتیاطات، ۱۲۱۰
شیمی، ۱۲۰۹
عوارض جانبی، ۱۲۱۰
فارماکوکینتیک، ۱۲۰۹
کاربردهای بالینی، ۱۲۱۰
مقاومت، ۱۲۰۹
موارد منع مصرف، ۱۲۱۰
مقاومت ماکرولید، ۱۰۷۰
مقدار حد آستانه (TLV)، ۱۳۱۲
مقلدین سمپاتیک، ۱۴۵۷
مکاسرمین، ۸۸۴
مکسیلتین، ۱۵۲۰
مکلوراتامین، ۱۲۴۵
مکلوفنامات، ۸۵۶
مکلیزین، ۱۴۴۰
مکمل‌های گیاهی و غذایی، ۱۴۷۱
مکونیول، ۱۳۹۹
مگالوبلاستیک، ۱۰۹۴
مگلومین آنتی‌موانات، ۱۲۲۲
مگلیتینید، ۹۸۱، ۹۹۵
ملاتونین، ۱۴۷۳، ۱۴۸۷، ۱۴۸۸
اثرات فارماکولوژیک، ۱۴۸۷
تداخلات دارویی، ۱۴۸۸
عوارض جانبی، ۱۴۸۸
کاربردهای بالینی، ۱۴۸۷
مقدار مصرف، ۱۴۸۹
ملارزوپرول، ۱۲۲۳، ۱۳۳۸
ملانوزیس کولی، ۱۴۳۱
ملفالان، ۱۲۴۵
مِلگاتران، ۸۱۴
ملوکسیکام، ۸۵۳
ملین‌ها، ۱۴۲۹
ملین‌های افزایش‌دهنده حجم، ۱۴۲۹
ملین‌های تحریک‌کننده (Cathartics)، ۱۴۳۰
ممانتین، ۱۳۸۴
منادیون، ۸۲۰
مناکوئینون، ۸۲۰
مننژیت، ۱۰۸۱، ۱۱۸۷، ۱۱۸۸
مننژیت قارچی، ۱۱۱۳
مننژیت کریپتوکوکی، ۱۱۱۹
مننژیت‌های کریپتوکوکی، ۱۱۱۵
منوپوز، ۹۴۳
منوتروپین، ۸۸۶
منویدوتیرونین (MIT)، ۹۰۳
منیزیوم، ۱۱۷۶، ۱۳۴۵
منیزیوم هیدروکسید، ۱۴۱۶
موپیروسین، ۱۱۷۰، ۱۳۹۲
موسکارینی، ۱۳۶۱
موضعی ۵٪ (Zonalon)، ۱۴۱۰
موکسالاکتام، ۱۰۵۲
موکسی‌فلوکساسین، ۱۰۹۶، ۱۰۹۸، ۱۱۰۷
موکوراسه، ۱۱۸۶
موکوزیت، ۱۴۴۵
موکوس، ۱۴۱۴
مولتیپل اسکلروز، ۱۲۹۳، ۱۴۷۶
مومتازون فورونات، ۹۳۷
مونوآمین اکسیداز، ۱۲۴۸
مونواکسیدکربن، ۱۳۶۱
مونوباکتام، ۱۰۵۴
مونوبنزون، ۱۳۹۹
مونوسیت‌ها، ۹۲۹
مونوکسید کربن، ۱۳۱۴، ۱۳۱۵
مونومتیل آرسنیک، ۱۳۳۸
مهارکننده‌های آنیونی، ۹۱۲
مهارکننده‌های انتخابی COX-2، ۸۵۲
مهارکننده‌های اینترلوکین ۱، ۸۷۵
مهارکننده‌های بتا ـ لاکتاماز، ۱۰۵۴
مهارکننده‌های پروتئاز، ۱۱۴۹
مهارکننده‌های پروتئاز (PIها)،
مهارکننده‌های فیوژن، ۱۱۳۵
مهارکننده‌های پمپ پروتون، ۱۴۲۰، ۱۴۲۱، ۱۴۲۲
شیمی، ۱۴۲۰
عوارض جانبی، ۱۴۲۴
فارماکودینامیک، ۱۴۲۲
فارماکوکینتیک، ۱۴۲۰
کابردهای بالینی، ۱۴۲۲
مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزید (NNRTIs)، ۱۱۳۵
مهارکننده‌های جذب روده‌ای استرول، ۸۴۱
شیمی، ۸۴۱
عوارض، ۸۴۱
فارماکوکینتیک، ۸۴۱
مصارف درمانی، ۸۴۱
مقدار مصرف، ۸۴۱
مکانیسم عمل، ۸۴۱
مهارکننده‌های رقابتی HMG-COA ردوکتاز، ۸۳۴
سمیت، ۸۳۶
شیمی، ۸۳۴
فارماکوکینتیک، ۸۳۴
مصارف درمانی، ۸۳۵
مقدار مصرف، ۸۳۵
مکانیسم عمل، ۸۳۴
مهارکننده‌های زنجیره ناقل اینتگراز، ۱۱۵۵
مهارکننده‌های سیتوکین‌ها، ۱۳۰۶
مهارکننده‌های غیرانتخابی COX، ۸۵۳
مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی، ۱۱۰۷
مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس، ۱۱۰۳
مهارکننده‌های کلسی‌نورین، ۱۲۸۹
مهارکننده‌های کولین استراز، ۱۳۶۱
مهارکننده‌های مستقیم ترومبین، ۸۱۳
مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز، ۱۳۵۹
مهارکننده‌های نوکلئوزیدی / نوکلئوتیدی

ترانس کریپتاز معکوس (NRTIها)، ۱۱۳۵
مهارکنندهٔ بتا ـ لاکتاماز، ۱۱۹۲
مهار TNF-a، ۱۴۸۰
میترامایسین، ۱۰۲۰، ۱۰۲۳
میتوتان، ۹۴۱
میتوژن، ۹۸۲
میتوگزانترون، ۱۲۶۲، ۱۲۷۴
میتومایسین C، ۱۲۶۳
میتونین، ۷۸۵
میدازولام، ۱۳۹۶
میزوپروستول، ۸۵۳، ۸۵۶، ۱۴۲۶
میفه‌پریستون، ۹۴۰، ۹۶۵، ۹۶۶
میکافونجین، ۱۱۲۰، ۱۱۲۱
میکروتوبول، ۱۲۳۲، ۱۲۵۷
میکروسفرها، ۱۴۰۱
میکروفیلاریا، ۱۲۳۱
میکزدم، ۹۱۵
میکواستروژن‌ها، ۱۳۲۹
میکوفنولات موفتیل، ۱۱۳۳، ۱۲۹۱، ۱۲۹۲، ۱۳۰۳
میکوفنولیک اسید، ۱۲۹۲
میکونازول، ۱۱۱۷، ۱۳۹۴، ۱۵۲۰
میلتفوسین، ۱۲۲۴، ۱۲۲۵
میلودیس‌پلازی، ۷۹۴
میلودیسپلاستیک، ۱۲۹۲
میله‌ای‌های گرم مثبت، ۱۱۸۵
میله‌ای‌های گرم ـ منفی، ۱۱۸۴
میلین، ۱۲۸۷
مینرالوکورتیکوئید، ۹۲۲، ۹۳۰، ۹۳۱، ۹۳۶، ۹۳۷
مینوسیکلین، ۱۰۶۵، ۱۰۶۷
مینوکسیلین، ۱۰۶۸
میوزیس، ۱۳۶۱
میوگلوبین، ۷۷۸

ن

نئوپلازی، ۱۲۴۰
نئوپلاسم‌های غده تیروئید، ۹۱۹
نئوستیگمین، ۱۰۸۳، ۱۰۸۷، ۱۴۲۸
نئوفورمانس، ۱۱۱۶
نئومایسین، ۱۰۷۹، ۱۰۸۳، ۱۰۸۸، ۱۳۹۲
عوارض جانبی، ۱۰۸۷
فارماکوکینتیک، ۱۰۸۶
فعالیت ضدمیکروبی، ۱۰۸۶
کاربردهای بالینی، ۱۰۸۶
مقاومت، ۱۰۸۶
نابومتون، ۸۴۸، ۸۵۵
نابیلون، ۱۴۴۰
ناپروکسن، ۸۵۳، ۸۵۵، ۱۳۸۷
ناتالیزوماب، ۱۳۰۱، ۱۴۴۸
ناتگلیناید، ۹۹۵
نارسایی مغز، ۱۴۷۹
نارکوتیک‌ها، ۱۳۵۰
نافارلین، ۸۸۹، ۸۹۲، ۹۶۸، ۹۷۴
نافتیفین، ۱۱۲۲
نالیدیکسیک اسید، ۱۰۹۴، ۱۱۷۱
ناهنجاری‌های ژنتیکی، ۱۲۴۴
نایسریا، ۱۳۹۲
نایسریاگونوره، ۱۱۸۳، ۱۱۸۴
نایسریا مننژیتیدیس، ۱۰۷۴، ۱۱۸۴
نتیل‌مایسین، ۱۰۷۹، ۱۰۸۴، ۱۰۸۶، ۱۳۸۶
نروسیستی‌سرکوزیس، ۱۲۲۸
نسبت بین‌المللی نرمال شده، ۸۱۱
نسخه، ۱۴۹۱
اجزا، ۱۴۹۲
خطاهای تجویز، ۱۴۹۳
ضعف نوشتاری، ۱۴۹۵
نسخه دارویی، ۱۴۹۸
نفازودون، ۱۴۳۹
نفتنات سرب، ۱۳۳۷
نفتیفین، ۱۳۹۴
نفتیفین هیدروکلراید، ۱۳۹۵
نفروتوکسیک، ۱۱۰۶
نفرولیتیازیس، ۱۰۲۲، ۱۱۵۲
نفریت بینابینی، ۱۰۴۸
نفسیلین، ۱۰۴۱، ۱۰۴۳، ۱۰۴۶، ۱۰۴۸
نقرس، ۸۷۰
نقص خانوادگی لیگاند آپولیپوپروتئین B-100، ۸۳۱
نکاتور آمریکانوس، ۱۲۳۷
نگهدارنده‌ها، ۱۱۷۹
نلفیناویر، ۱۱۴۷، ۱۴۳۹
نلفی‌ناویر، ۱۱۵۲
CBG، ۹۲۴، ۹۵۳
نوترکیب FSH، ۸۸۶
نوتروپنی، ۷۷۸
نوتروپنی دوره‌ای، ۷۹۴
نوتروپنی مادرزادی، ۷۹۴
نوتروفیل، ۱۲۸۶
نورژسترول، ۹۶۵
نورژستیمات، ۹۵۳، ۹۵۵
نورسیستی، ۱۲۳۶
نورسیستی‌سرکوزیس، ۱۲۳۵
نورسیفلیس، ۱۱۹۲
نوروبلاستوما، ۱۲۶۲
نوروپاتی محیطی، ۱۱۰۲، ۱۳۳۵
۱۹-نوروتستوسترون، ۹۶۲
نوروفلوکساسین، ۱۰۹۶
نوریت رتروبولبار، ۱۱۰۴
نوکاردیا، ۱۰۸۹
نووی‌راپین، ۱۱۴۸، ۱۵۲۰
نیاسین، ۸۳۰، ۸۳۲، ۸۳۵، ۸۳۸، ۸۳۹، ۸۴۲
سمیت، ۸۳۹
فارماکوکینتیک، ۸۳۸
مصارف درمانی، ۸۳۹
مقدار مصرف، ۸۳۹
مکانیسم عمل، ۸۳۹
نیتازوکسانید، ۱۲۲۲
نیترات گالیم، ۱۰۲۳
نیترات نقره، ۱۱۷۸
نیتروایمیدازول، ۱۲۱۶
نیتروزاوره‌ها، ۱۲۴۷
نیتروفورانتوئین، ۱۱۷۱، ۱۱۸۰
نیتریک اکساید، ۱۴۷۸
نیزاتیدین، ۱۴۱۷، ۱۴۲۰
نیستاتین، ۱۱۲۱، ۱۱۲۲، ۱۳۹۵
نیفدیپین، ۱۱۲۱
نیکلوزامید، ۱۲۳۳
احتیاطات، ۱۲۳۳
عوارض جانبی، ۱۲۳۳
فارماکولوژی پایه، ۱۲۳۳
کاربردهای بالینی، ۱۲۳۳
موارد منع مصرف، ۱۲۳۳
نیلوتامید، ۹۷۶
نیلوتینیب، ۱۲۶۴

و

وارفارین، ۸۰۹، ۸۱۰، ۸۱۱، ۸۲۰، ۸۵۲، ۱۰۷۱، ۱۰۷۳، ۱۰۷۵، ۱۱۲۱، ۱۲۰۹، ۱۲۶۷
تجویز، ۸۱۱
تداخلات دارویی، ۸۱۱
خنثی‌سازی عمل، ۸۱۲
سمیت، ۸۱۱
شیمی، ۸۰۹
فارماکوکینتیک، ۸۰۹
مقدار مصرف، ۸۱۱
مکانیسم عمل، ۸۰۹
وازوپرسین، ۸۹۵، ۸۹۶، ۸۹۷، ۱۴۵۱
سمیت، ۸۹۷
فارماکودینامیک، ۸۹۷
فارماکولوژی بالینی، ۸۹۷
موارد منع مصرف، ۸۹۷
واژینال، ۹۵۰
واکسن‌های کزاز، ۱۵۲۷
واگوتومی، ۱۴۲۹
والاسیکلوویر، ۱۱۲۸، ۱۱۳۰، ۱۱۳۱، ۱۳۹۷
والپروآت، ۱۴۸۸
والدکوکسیب، ۸۵۲
وال‌گانسیکلوویر، ۱۱۳۲، ۱۱۳۳
والیوم، ۱۵۰۰
وانکومایسین، ۱۰۵۱
۲و۴-دی‌کلروفنوکسی استیک اسید، ۱۳۲۵
وراپامیل، ۱۳۴۹، ۱۴۳۹
وری‌کونازول، ۱۱۱۸، ۱۱۱۹، ۱۵۲۰
ونکومایسین، ۱۰۵۳، ۱۰۵۶، ۱۰۵۷، ۱۰۵۹، ۱۰۸۰، ۱۰۸۲، ۱۰۸۴، ۱۱۸۹، ۱۱۹۳
اساس مقاومت، ۱۰۵۶
عوارض جانبی، ۱۰۵۷
فارماکوکینتیک، ۱۰۵۶
کاربردهای بالینی، ۱۰۵۷
مکانیسم عمل، ۱۰۵۶
ونلافاکسین، ۱۳۵۹
ووشریا بانکروفتی، ۱۲۲۹، ۱۲۳۰
وولباکیا، ۱۲۳۰
DDE، ۱۳۲۱
DDT، ۱۳۱۴، ۱۳۲۰، ۱۳۲۱
ویتامین B12، ۷۷۷، ۷۸۴، ۷۸۹
شیمی، ۷۸۴
فارماکودینامیک، ۷۸۴
فارماکوکینتیک، ۷۸۴
فارماکولوژی بالینی، ۷۸۵
ویتامین B3، ۸۳۸
ویتامین D، ۱۰۱۳، ۱۰۲۴
ویتامین K، ۸۲۰، ۸۴۰
ویتامین K اپوکسید ردوکتاز، ۸۱۲
ویروس پاپیلوما، ۱۱۲۵
ویروس هپاتیت B، ۱۱۵۸
وین‌بلاستین، ۹۸۰، ۱۲۵۷، ۱۲۶۰، ۱۲۹۵، ۱۳۶۶، ۱۴۳۹
وین‌کریستین، ۱۲۶۰، ۱۲۷۱، ۱۲۹۴، ۱۴۳۹
وینورلبین، ۱۲۶۰، ۱۲۷۵
ویواکس، ۱۲۰۴، ۱۲۱۰

ه

هاپتوگلوبولین‌ها، ۹۶۰، ۹۷۱
هالوپریدول، ۱۳۸۲
هالوژن‌ها، ۱۱۷۵
هالوفانترین، ۱۲۰۲، ۱۲۱۵
هایپرفورین، ۱۴۸۳
هایمنولپیس نانا، ۱۲۳۶
هپاتواسپلنومگالی، ۸۳۰، ۱۱۰۶
هپاتوسیت‌ها، ۷۸۱
هپاتیت، ۱۱۰۶
هپاتیت B (HBV)، ۱۱۲۵
هپاتیت B، ۱۵۲۱
هپاتیت C، ۱۱۶۱
درمان عفونت، ۱۱۶۱
هپاتیت C (HCV)، ۱۱۲۵
هپارین، ۸۰۶، ۸۰۸، ۸۰۹
تجویز، ۸۰۸
خنثی‌سازی عمل، ۸۰۹
سمیت، ۸۰۷
شیمی، ۸۰۶
کنترل اثر، ۸۰۷
مقدار مصرف، ۸۰۸
مکانیسم عمل، ۸۰۶
موارد منع مصرف، ۸۰۸
هتروسیکل، ۷۸۷
هتروفیس هتروفیس، ۱۲۳۳
هروئین، ۱۱۲۵، ۱۳۷۵
هگزاسیانوفرات فریک، ۱۳۴۷
هگزاکلروسیکلوهگزان، ۱۳۹۸
هگزاکلروفن، ۱۱۷۶
هگزاکلریدهای بنزنی، ۱۳۲۰
هگزاهیدرات، ۱۲۳۴
هگزسترول، ۹۴۶
هلیکوباکتر، ۱۰۶۷، ۱۴۱۹
هلیکوباکتر پیلوری، ۹۲۹، ۱۱۸۴، ۱۲۲۳، ۱۴۱۴
همودیالیز، ۱۳۵۶
هموفیلوس، ۱۱۸۸
هموفیلوس آنفلوانزا، ۱۰۷۱
هموفیلی کلاسیک، ۸۲۱
هموکروماتوز، ۷۸۳
هموگلوبین، ۷۷۸، ۷۹۲، ۱۳۱۵
هموگلوبینوری، ۱۳۴۰
همولیتیک، ۸۶۱
EBV، ۱۱۳۰، ۱۱۳۳
هورمون آزادکننده تیروتروپین، ۸۸۱
هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، ۸۸۱
هورمون آزادکننده گنادوتروپین، ۸۸۱، ۸۸۹، ۹۴۳
سمیت، ۸۹۲
شیمی، ۸۸۹
فارماکودینامیک، ۸۹۰
فارماکوکینتیک، ۸۸۹، ۸۹۰
فارماکولوژی بالینی، ۸۹۰
هورمون آزادکننده هورمون رشد، ۸۸۱
هورمون پاراتیروئید، ۱۰۱۱
هورمون تحریک‌کننده تیروئید، ۸۸۱
هورمون تحریک‌کنندهٔ فولیکول، ۸۷۹
هورمون درمانی جایگزین، ۹۵۰
هورمون رشد، ۸۷۸، ۸۸۰، ۸۸۳، ۹۸۲، ۱۴۳۳
سمیت، ۸۸۳
شیمی، ۸۸۰
فارماکودینامیک، ۸۸۰
فارماکوکینتیک، ۸۸۰
فارماکولوژی بالینی، ۸۸۱
موارد منع مصرف، ۸۸۳
هورمون رهاکننده گنادوتروپین، ۸۷۹

هورمون رهاکنندهٔ تیروتروپین، ۸۷۹
هورمون رهاکنندهٔ کورتیکوتروپین (CRH)، ۸۷۹
هورمون رهاکنندهٔ هورمون رشد (GHRH)، ۸۸۰
هورمون زرده‌ساز، ۸۸۶
هورمون ضد ادراری، ۸۹۷
هورمون لوتئینیزه، ۱۴۸۸
هورمون محرک جسم زرد، ۸۷۹، ۹۴۳
هورمون محرک فولیکول، ۸۸۶
هورمون محرک فولیکولی، ۹۴۳
هورمون‌های تیروئیدی، ۹۰۲
اثرات، ۹۰۹
انتقال، ۹۰۳
شیمی، ۹۰۶
فارماکوکینتیک، ۹۰۶
متابولیسم محیطی، ۹۰۴
مکانیسم عمل، ۹۰۷
هومورال و سلولی، ۱۲۸۱
هوموسیستئین، ۷۸۴، ۷۸۵، ۸۳۳، ۹۶۲
EDTA، ۱۳۴۴، ۱۳۴۵
هیالورونیداز، ۱۴۷۴
هیپراسپلنیسم، ۸۳۰
هیپراوریسمی، ۸۷۴، ۱۲۹۳
هیپراوریسیمی، ۸۷۰
هیپرپاراتیروئیدی اولیه، ۱۰۲۵
هیپرپاراتیروئیدیسم، ۱۰۲۲
هیپرپرولاکتینمی، ۸۹۴
هیپرپلازی پروستات، ۹۷۳
هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، ۹۳۱
هیپرترمی، ۱۳۵۰، ۱۳۵۸
هیپرتری‌گلیسریدمی، ۸۲۹
هیپرتری‌گلیسیریدمی، ۸۲۷
هیپرتری‌گلیسیریدمی خانوادگی، ۸۳۰
هیپرتیروئیدی، ۹۱۶، ۹۱۹، ۱۳۳۳
هیپرتیروئیدیسم خود به خود بهبودیابنده، ۹۱۷
هیپرفسفاتمی، ۱۰۲۵، ۱۰۳۰، ۱۱۳۴
هیپرفسفاتمی وابسته به‌کروموزوم X، ۱۰۳۰
هیپرکاپنی، ۱۳۵۳
هیپرکلسترولمی خانوادگی، ۸۳۱
هیپرکلسترولمی هتروزیگوت خانوادگی، ۸۴۳
هیپرکلسمی، ۱۰۲۰، ۱۰۲۲، ۱۰۲۴، ۱۱۳۴
هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک، ۱۰۳۰
هیپرگاسترینمی، ۱۴۲۴
هیپرگاماگلوبولینمی، ۱۲۸۸
هیپرگلیسمی، ۹۳۵، ۹۸۶
هیپرلیپمی، ۸۲۵
هیپرلیپوپروتئینمی، ۸۲۵
هیپرلیپوپروتئینمی ثانویه، ۸۳۳
هیپرلیپوپروتئینمی خانوادگی، ۸۴۳
هیپرلیپوپروتئینمی خانوادگی مرکب، ۸۳۱، ۸۳۲
هیپرلیپوپروتئینمی Lp(a)، ۸۳۲
هیپرلیپیدمی، ۱۴۵۶
هیپرناترمی، ۸۹۷
هیپرویتامینوز A، ۱۴۰۱
هیپرپسینی، ۱۴۸۴
هیپنوزوئیت، ۱۲۰۰، ۱۲۱۱
هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب، ۱۰۲۶
هیپوپاراتیروئیدیسم نهانزاد، ۱۰۲۶
هیپوپروترومبینمی، ۱۰۵۴
هیپوترمی، ۱۳۵۰، ۱۳۵۵
هیپوتیروئید، ۹۱۵، ۹۱۷
هیپوتیروئیدی، ۹۱۳
درمان، ۹۱۴
هیپوتیروئیدیسم، ۱۲۹۲
هیپوفسفاتمی، ۱۰۲۵
هیپوفیل، ۱۲۸۶
هیپوکالمی، ۹۳۷، ۱۱۳۴، ۱۳۸۵
هیپوکالمیک، ۹۳۵
هیپوکسی، ۱۳۵۳، ۱۳۸۵
هیپوکلرمیک، ۹۳۵
هیپوکلرواسید (HOCL)، ۱۱۷۵
هیپوکلریت، ۱۱۷۵
هیپوکلریت سدیم، ۱۱۷۵
هیپوکلرید، ۱۱۷۵
هیپوکلسمی، ۱۰۲۲، ۱۰۲۴، ۱۲۲۲
هیپوگزانتین، ۸۷۳
هیپوگلیسمی، ۸۸۴، ۹۸۰، ۹۸۶، ۹۸۹، ۹۹۰، ۹۹۴، ۹۹۵، ۱۲۲۲
هیپوگونادیسم اولیه، ۹۴۹
هیپولیپوپروتئینمی، ۸۲۵
هیپومنیزیومی، ۱۱۳۴، ۱۳۸۵
هیپوناترمی، ۹۱۵
هیدرالازین، ۱۳۰۸
هیدروژن پراکسید، ۱۱۷۷
هیدروکربن‌های آروماتیک، ۱۳۱۹
هیدروکربن‌های آلیفاتیک هالوژن‌دار، ۱۳۱۸
هیدروکسی‌اوره، ۷۷۹، ۱۱۴۳
هیدروکسی پروژسترون، ۹۵۳
هیدروکسید منیزیم، ۱۴۳۰
هیدروکسی کلروکین، ۸۵۷، ۸۵۸، ۸۶۷
هیدروکسی کینولین، ۱۲۱۸
هیدروکلراید گلوکزآمین، ۱۴۸۷
هیدروکلروتیازید، ۱۰۳۹، ۱۱۶۶، ۱۵۰۰
هیدروکورتیزون، ۹۲۴، ۹۳۱، ۹۳۲، ۹۳۵، ۹۳۷
هیدروکورتیزون والرات، ۱۴۰۷
هیدروکینون، ۱۳۹۹
هیرسوتیسم، ۹۴۱، ۱۲۸۹
هیرودین، ۸۱۴
هیستامین، ۱۳۰۸، ۱۴۱۶
هیسترلین، ۸۸۹، ۸۹۱
هیستوپلاسماکپسولاتوم، ۱۱۸۵
هیستوپلاسموز، ۱۱۱۵، ۱۱۱۸
هیستون، ۱۲۸۷
هیوسیامین، ۱۴۳۴
هیوسین، ۱۴۴۰

ی

ید، ۹۰۲، ۱۱۷۵
ید رادیواکتیو، ۹۱۳، ۹۱۷، ۹۲۱
۵- یدوداکسی‌یوریدین، ۱۱۲۵
یدوفورها، ۱۱۷۵
یدوکینول، ۱۲۱۶، ۱۲۱۸
یدید، ۹۰۲
یدید پتاسیم، ۹۲۱
یدیدها، ۹۱۲
سمیت، ۹۱۳
فارماکودینامیک، ۹۱۲
کاربرد بالینی، ۹۱۳
یدیسم، ۹۱۳
یوروفولیتروپین، ۸۸۶، ۸۸۷
یوستکینوماب، ۱۳۰۲
یونی‌تیول، ۱۳۴۲، ۱۳۴۶
یووینگ سارکوما، ۱۲۶۲

13th
Edition

BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY

Bertram G. Katzung
Susan B. Masters
Anthony J. Trevor

2015

ISBN:978-964-987-566-8
9 789649 875668
978-964-987-567-5
www.andisherafi.com

M B S
Medical Basic Science